

TOME VIII

JUIN 1951

N° 2

UNIVERSITY
OF MICHIGAN

OCT 24 1951

✓
MEDICAL
LIBRARY

ANESTHÉSIE ET ANALGÉSIE

ORGANE OFFICIEL DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET D'ANALGÉSIE

LÉON BINET	ROBERT MONOD	
DANIEL CORDIER	J. LAVOINE	H. ROUVILLOIS
JEAN GOSSET	JEANNE LÉVY	M. THALHEIMER
	A. QUEVAUVILLER	AUG. TOURNAY

RÉDACTEUR EN CHEF : ROBERT MONOD

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION : G. JACQUOT

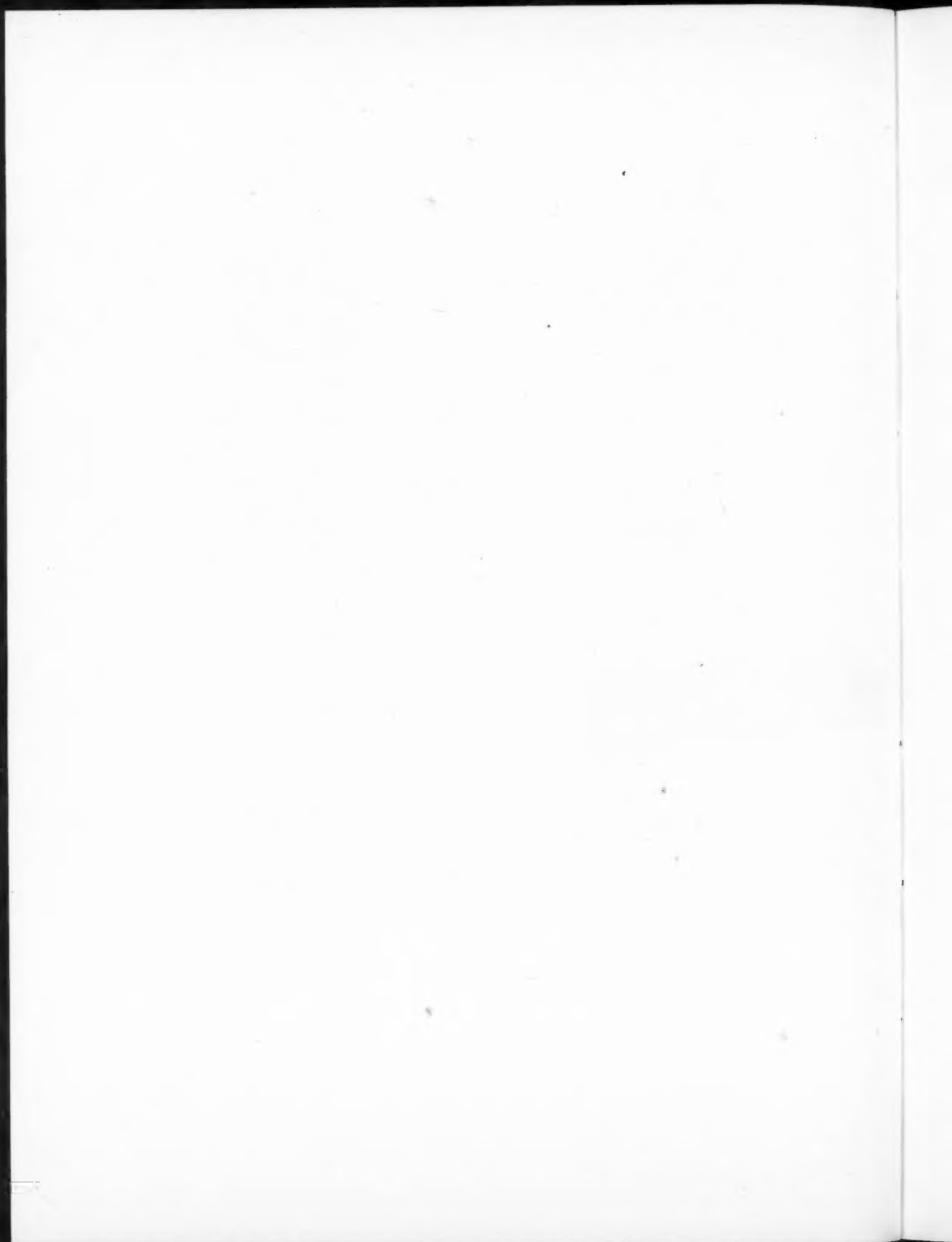
•

RAPPORTS AU CONGRÈS INTERNATIONAL D'ANESTHÉSIOLOGIE

FONDÉ EN 1935 PAR : A. GOSSET, LÉON BINET, E. DESMAREST,
E. FORGUE, E. FOURNEAU, P. FREDET, A. HAUTANT,
ROBERT MONOD, M. TIFFENEAU, M. THALHEIMER et G. JACQUOT

MASSON & C^{ie} - PARIS

PARAIT QUATRE FOIS PAR AN



ENREGISTREMENTS AU COURS DE L'ANESTHÉSIE

PAR

M. CARA

(Paris)

Plan du Rapport

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE

Principes généraux de l'emploi des appareils enregistreurs.
Traduction du phénomène étudié en un phénomène mécanique ou électrique.
Modulation.
Amplification.
Procédés d'enregistrement.
Chronophotographie et chronoradiographie.
Appareils électriques d'enregistrement.

DEUXIÈME PARTIE

Enregistrement des phénomènes intéressant l'anesthésiologiste.
Phénomènes mécaniques : PHÉNOMÈNES CARDIO-VASCULAIRES.
PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES RESPIRATOIRES.
Phénomènes électromagnétiques : TEMPÉRATURE.
ÉLECTROCARDIOGRAPHIE.
ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE.
Dosages chimiques par méthodes physiques :
MÉTHODES SPÉCIFIQUES.
MÉTHODES NON SPÉCIFIQUES.

TROISIÈME PARTIE

Intérêt scientifique et clinique de ces investigations : Les développements possibles en Anesthésiologie.

PHÉNOMÈNES INTÉRESSANTS À ENREGISTRER.
AUTOMATES.
CRITIQUE.

CONCLUSION

NOTES

- NOTE I : Unités de mesure et notations.
NOTE II : Amortissement des appareils.
NOTE III : Déformations permanentes des pièces mobiles, écrouissage.
NOTE IV : Fidélité des appareillages.
NOTE V : Oscillographe cathodique.
NOTE VI : Contrôles et autorégulations.

BIBLIOGRAPHIE

ANESTHÉSIE ET ANALGÉSIE, VIII, n° 2, 1951.

INTRODUCTION

Intérêt, technique et résultats : les perspectives d'avenir de la ranimation (*) et de l'anesthésie

Traiter des enregistrements au cours de l'anesthésie, c'est entreprendre d'exposer un sujet assez vaste qui intéresse la physiologie, la pathologie, l'anesthésie et la technique chirurgicale. Il faut encore étudier bien des techniques de physiologie et de physique médicale en rapport avec la méthode graphique. Le terrain est à peine défriché, aussi ne peut-on que fournir des documents sur les techniques essentielles et citer des résultats épars à titre d'exemple.

Nous avons disposé de peu de temps pour la rédaction de ce rapport ; pourtant, nous n'avons pas voulu faire un simple travail de compilation : la bibliographie, certes, en souffrira — et nous nous en excusons auprès des auteurs que nous aurons omis de citer. Mais nous nous sommes davantage attaché à préciser les moyens techniques d'étude, dans le but d'aider l'expérimentation nouvelle et d'orienter les recherches vers les possibilités considérables que met à notre disposition la physique moderne. En effet, les recherches effectuées sur l'homme ces dernières années ont été bien souvent menées plus au hasard des possibilités locales que dans un ordre systématique. Ce stade est maintenant dépassé, après les belles réalisations des expérimentateurs de la clinique MAYO.

Nous entrons dans une nouvelle étape de l'anesthésiologie car ces enregistrements ont déjà ouvert la voie à de nombreuses applications pratiques.

*
* *

Nous ne ferons pas d'historique, mais il nous paraît nécessaire de rappeler que MAREY (1) a déterminé les conditions d'enregistrement correct et a fixé la méthode graphique.

Il y a plusieurs années déjà que le Pr Robert MONOD nous avait demandé d'étudier les conditions théoriques de réalisation d'un appareillage susceptible de renseigner le chirurgien sur l'état de son opéré, à tout instant de son intervention. Un tel dispositif a été construit notamment en Suède dans le service du Pr CRAFOORD. A vrai dire, la conception de ce « tableau de bord » éclairant la conduite de l'intervention a été dépassée, avant que nous ayons pu en réaliser un avec les moyens réduits qui sont à notre disposition.

(*) Nous employons le terme ranimation et non pas celui de réanimation qui est de formation irrégulière comme le fait remarquer M. le Pr R. MONOD.

Au fur et à mesure de notre étude théorique et des essais préliminaires que nous avons effectués plusieurs faits nous sont apparus nettement.

Il est absolument indispensable d'enregistrer, car les indications fugitives des instruments de mesure, même si elles sont relevées de temps à autre, sont insuffisantes.

Les problèmes physiques et physiologiques posés par ces enregistrements sont délicats ; les capteurs de mesures demandent à être disposés et manipulés par un personnel compétent et vigilant. Il y a lieu, en conséquence, de donner aux anesthésiologistes une instruction technique convenable qui fasse d'eux ce qu'ils devraient être : des physiologistes au service de la clinique chirurgicale, voire médicale.

Les enregistrements ont montré que, dans une certaine mesure, l'anesthésie et la ranimation pouvaient être assurées automatiquement. Il sera donc possible de régler au mieux la dose anesthésique et de stabiliser parfaitement la profondeur de la narcose tout en palliant les instabilités physiologiques du patient.

* * *

Tel que nous l'envisageons, ce travail se trouve dominé par des problèmes de technique physiologique et instrumentale, car l'appareillage convenable ne se trouve pas dans le commerce. Nous nous proposons donc de passer en revue les principes généraux qui commandent l'emploi des appareils enregistreurs, d'analyser ensuite les phénomènes qui sont à la portée de l'anesthésiologiste pour montrer et discuter l'intérêt de ces enregistrements ; enfin, question d'actualité, mettre en lumière les possibilités qui s'offrent à l'anesthésie et à la ranimation automatique.

Notre rapport comporte trois parties.

Nous consacrons la première partie aux principes généraux qui dirigent l'emploi des appareils d'enregistrement ainsi qu'à la description de différents modèles.

Dans la deuxième partie, nous étudions l'enregistrement des phénomènes intéressant l'anesthésie et la ranimation.

La troisième partie soulignera l'intérêt scientifique et clinique de ces investigations ainsi que les possibilités qu'elles apportent et les développements qu'elles permettent d'envisager.

Enfin, nous avons reporté en annexe des notes sur des notions théoriques.

Mademoiselle D. JOUASSET a bien voulu dessiner nos figures, nous l'en remercions vivement.

PREMIÈRE PARTIE

Principes généraux de l'emploi des appareils enregistreurs

D'une façon générale, il s'agit de faire correspondre l'inscription d'un tracé aux variations d'un phénomène mécanique ou électrique, ou bien à des modifications de composition chimique. Il faut donc, après avoir recueilli ces variations, les traduire en phénomènes mécaniques ou électro-magnétiques qui puissent être transmis à un appareil inscripteur ; c'est alors seulement que se déroule l'enregistrement proprement dit. De nombreuses étapes sont ainsi nécessaires pour passer d'un phénomène étudié à son enregistrement. L'appareillage capteur, amplificateur ou réducteur, et inscripteur peut être une cause d'artefacts et impose des limites de sensibilité, autre question essentielle si l'on veut aboutir à l'enregistrement d'un tracé significatif.

Nous insistons sur le fait qu'une inscription doit avoir une valeur qualitative, une valeur quantitative, et conduire à des notions clairement définies. Ces principes de la méthode graphique sont trop souvent négligés en Médecine et en Biologie. Il ne convient pas, pour faire œuvre de science, d'inscrire n'importe quoi, n'importe comment et de dire que, toutes choses égales d'ailleurs, on a ainsi repéré les variations d'un phénomène. Sans une étude préalable rigoureuse, il devient très difficile d'éliminer les artefacts. Ceux-ci du reste peuvent se modifier d'une expérience à l'autre et masquer toute correspondance entre les faits et le tracé qui est sensé les représenter. Enfin, la notion qualitative correcte du phénomène enregistré peut seule justifier les déductions et les extrapolations ; elle permet d'établir une jonction entre les données théoriques générales et les conditions expérimentales actuelles ou futures.

C'est en procédant dans cette voie, nous semble-t-il, qu'il sera possible de développer utilement les renseignements tirés de ces divers enregistrements et dans un temps ultérieur, sans même enregistrer, d'utiliser directement les données fournies par l'appareillage pour la conduite automatique de l'anesthésie et de la ranimation.

* * *

Traduction du phénomène étudié en un phénomène mécanique ou électrique

Les conditions d'anesthésie chirurgicale sont telles qu'il faut en général éloigner de la table d'opération le dispositif enregistreur ; on doit alors disposer d'une transmission commode, souple et à l'abri des perturbations parasites. Il y a donc

lieu, dans ce but, de traduire en une action mécanique ou électromagnétique le phénomène étudié, qu'il soit primitivement mécanique (le pouls, par exemple), électrique (des courants d'action) ou chimique (une saturation oxyhémoglobinée, par exemple).

*
* *

La traduction mécanique est quelquefois très simple : un sphygmographe, par exemple, est formé d'un poussoir (FIG. 2) placé au contact de l'artère explorée (FIG. 1), les mouvements de l'artère se transmettent au poussoir, un dispositif mécanique multiplicateur permet d'obtenir une amplitude utile aux dépens de la puissance disponible. La masse de la partie mobile doit être réduite autant qu'il est possible. Nous empruntons à deux ouvrages fondamentaux de MAREY (1-3) la représentation (FIG. 3 et 5) de sphygmographes qu'il a réalisés. La dernière montre un dispositif de transmission pneumatique, grâce au tambour qui porte le nom de ce grand mécanicien. Malheureusement, il ne disposait pas d'autre matériau et les membranes de caoutchouc qui équipent ces tambours ont le grave défaut de n'être pas fidèles (cf. Note III) : elles sont maintenant remplacées par des membranes en alliage métallique (bronze phosphoreux) parfois même en matière plastique. Ces dispositifs ont été compliqués, bien souvent à tort, car la transmission pneumatique présente des avantages qui mériteraient son emploi plus fréquent.

Rappelons qu'un appareil doit être sensible et fidèle. Sensible, il doit répondre à une sollicitation par un déplacement appréciable : on mesure la sensibilité d'un appareil par le déplacement minimum utilisable sur le graphique et la valeur correspondante de la sollicitation. Le millimètre est généralement pris comme unité de longueur sur le tracé (par exemple, un appareil peut avoir une sensibilité de 10^{-4} volt par mm.). Dans un appareil fidèle, les pièces mobiles reprennent la même position après toute sollicitation (c'est ce qu'on appelle la stabilité du zéro) et présentent un même déplacement pour des sollicitations égales. La fidélité des appareils n'est généralement pas étudiée en physiologie, pourtant, elle peut être déterminée par des considérations statistiques simples et mériterait d'être précisée par les constructeurs (cf. Notes I, II et IV).

Les traductions mécaniques présentent des avantages certains elles sont simples et généralement assez fidèles, mais il faut prendre garde à la fatigue des pièces flexibles et à l'écrouissage des ressorts et membranes qui sont une cause d'erreurs systématiques (cf. Note III).

Le plus grave inconvénient de ces dispositifs mécaniques est qu'ils prélèvent toujours une certaine énergie au phénomène étudié et par conséquent, le perturbent plus ou moins (il serait possible de donner à cette notion de sens commun une allure mathématique : c'est ce qui a été fait en physique quantique sous le nom de « relation d'incertitude d'HEISENBERG »).

D'autres inconvénients interviennent encore : dans les multiplications ou démultiplications mécaniques, le rendement est en général inférieur à l'unité (voir ci-dessous le cas particulier des applications pneumatiques, avec gain d'énergie). La puissance, généralement faible, des phénomènes physiologiques est ainsi réduite, et il est rare qu'elle suffise ensuite à assurer une inscription correcte. L'élasticité et l'inertie peuvent aussi être causes d'erreurs car elles entraînent une mauvaise traduction des variations rapides. A moins de précautions spéciales, il apparaît en outre des phénomènes d'oscillations propres du système mécanique qui peuvent altérer les tracés et même les rendre complètement inutilisables ; ce dernier point n'est pas spécial aux dispositifs

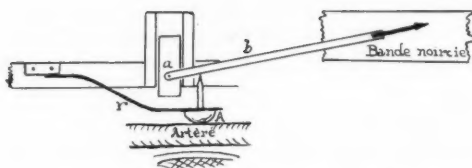


FIG. 1. — Principe du sphymographe de MAREY
(d'après BOUASSE — 2).

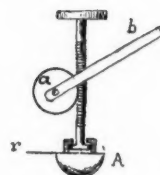


FIG. 2. — Détail du sphymographe
(d'après BOUASSE — 2).

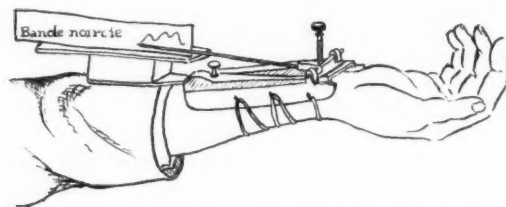


FIG. 3. — Sphymographe de MAREY à inscription directe (d'après MAREY — 3).

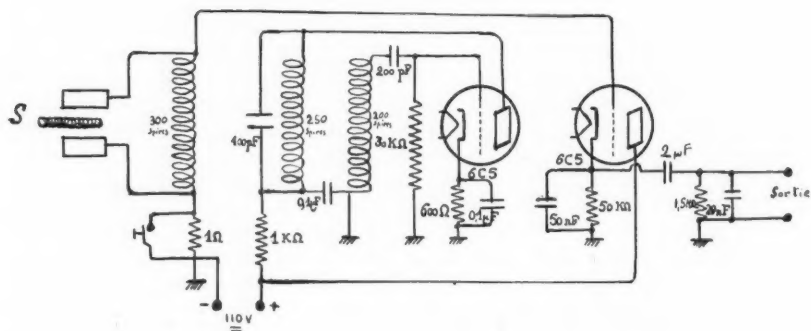


FIG. 4. — Sphymographe transcutané modulé en haute fréquence.
(Système de Philippe FABRE ; Gallus, constr. — 5).

mécaniques, on le retrouve dans les montages électro-magnétiques où ces considérations s'introduisent exactement de la même façon.

En somme, une inscription mécanique correcte n'est possible que si l'on dispose d'une énergie suffisante pour vaincre les inerties et les frottements de l'appareillage. Ces conditions sont rarement réalisées dans le domaine qui nous intéresse ; il est déjà très difficile aux physiologistes d'obtenir un enregistrement valable au cours de leurs travaux expérimentaux sur l'animal et pourtant, ils peuvent procéder de manière sanglante, voire même sacrifier l'animal après l'expérimentation.

* * *

Comme types de traduction mécanique directe, nous retiendrons :

- la sphymographie, de technique difficile,
- la sphymomanométrie, avec une appareil du type PACHON muni d'un dispositif inscripteur,
- la pneumographie externe,
- la spiropgraphie.

* * *

Pour obtenir la *traduction électrique* directe des phénomènes électrophysiologiques, il suffit de placer correctement des électrodes convenables mais encore faut-il savoir se protéger de tous les courants parasites. Ceux-ci proviennent soit d'une source extérieure — parasites de secteur ou de l'appareillage électrique voisin, le bistouri électrique notamment est générateur d'ondes amorties très difficiles à éliminer — soit même de phénomènes locaux, — contractions musculaires venant d'un autre territoire que celui que l'on veut étudier. Si de bonnes précautions peuvent éliminer les parasites extérieurs, il paraît difficile de permettre l'intervention chirurgicale sans envisager la possibilité d'artefacts de cause locale, aussi est-il nécessaire de dériver ces parasites à la terre par des électrodes accessoires.

Une salle d'opération où l'on désire pratiquer des enregistrements électriques dans de bonnes conditions, devrait être équipée avec beaucoup de soins d'une prise de terre correcte, à poste fixe, avec une arrivée directe à la table d'opération. Toutes les masses métalliques et les carters d'appareillage électrique devraient être réunis à la terre et toutes les prises électriques, de lumière comme de force, comporter une troisième broche pour la terre. L'anti-parasitage légal, demandé pour la protection des émissions radio-électriques, doit être soigneusement établi car les installations électriques de salles d'opération sont source de perturbations électro-magnétiques importantes. Les moteurs à collecteurs devraient être, sinon supprimés, du moins correctement entretenus pour éviter les étincelles. Il ne faut pas oublier que les roues caoutchoutées des chariots et des tables porte-appareils isolent pratiquement ces appareils du sol, des effets électrostatiques importants peuvent apparaître (par frottements de couvertures, etc...) d'où un risque d'étincelage.

Une mise à la terre soignée ne présente donc que des avantages techniques. Outre l'amélioration des conditions d'enregistrement, on obtiendrait une plus grande protection du personnel et des malades en cas d'accidents électriques (notamment avec le cyclopropane).

* *

Comme type de traduction électrique directe, nous retiendrons :

- l'électrocardiographie,
- et surtout l'électroencéphalographie ; malheureusement, les courants d'action du cerveau étant faibles (quelques μV), les plus grandes précautions électriques sont nécessaires si l'on veut faire entrer cette méthode pleine d'intérêt dans la pratique chirurgicale.

* *

Modulation.

La modulation est une méthode essentielle pour l'étude de variations inaccessibles à d'autres méthodes physiques : elle permet de mettre en évidence les variations étudiées par un autre phénomène, généralement plus rapide, des ondes électro-magnétiques de haute fréquence par exemple. La modulation peut agir sur l'amplitude de l'onde porteuse (c'est le cas usuel) mais elle est alors sujette à des perturbations externes, ou bien elle peut porter sur sa fréquence (modulation de fréquence) ; ce dernier procédé est extrêmement fidèle, mais de mise en œuvre plus compliquée, il a pourtant été utilisé pour des amplificateurs biologiques (4).

La modulation permet d'apprécier des modifications chimiques par une méthode physique. C'est ainsi qu'on dose l'oxygène du sang en utilisant les lumières rouge et infra-rouge, et que l'on connaît la composition d'un gaz anesthésique par l'infra-rouge.

D'autre part, les traductions mécaniques servent en général d'intermédiaires à de nouvelles traductions électro-magnétiques modulées qui présentent de multiples avantages sur le fonctionnement mécanique direct.

En dépit d'une plus grande complexité d'appareillage, la modulation permet une amplification considérable avec gain d'énergie. C'est ainsi qu'une capsule manométrique portant un miroir permet d'obtenir, par la méthode de POGGENDORF, un enregistrement photographique avec une énergie extrêmement réduite et une amplification considérable (l'énergie de l'inscription provient essentiellement de la source lumineuse). Les mouvements du miroir qui ne demandent qu'une énergie faible sont seuls assurés par le phénomène biologique. Pour plus de clarté, nous ne distinguerons pas essentiellement les dispositifs optiques et électro-magnétiques ; au demeurant, la lumière est une forme particulière d'ondes électro-magnétiques dont elle suit les grandes lois.

Un manomètre électromagnétique modulé d'une autre façon peut être constitué par des modifications d'impédance, pour une fréquence convenable, d'un circuit comprenant la membrane manométrique comme armature d'un condensateur. Il est même possible de moduler *in situ* les déplacements mécaniques intéressants et de prendre le sujet lui-même comme système à impé-

dance variable sous l'influence des variations mécaniques. C'est ce qui est réalisé dans les sphymographes à Haute Fréquence dont celui de Philippe FABRE (5) est un exemple : ce sont les variations de volume de l'artère qui sont modulées, la membrane du manomètre est ici représentée par le système paroi-artérielle — peau du sujet (FIG. 4) : ce dispositif réduit les pièces mobiles du sphymographe au minimum.

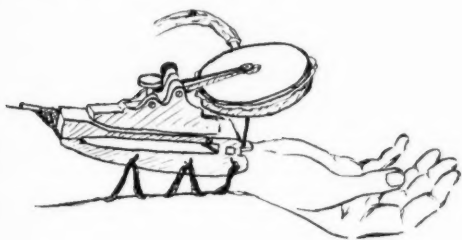


FIG. 5. — Sphymographe à transmission de MAREY (d'après MAREY : 1).

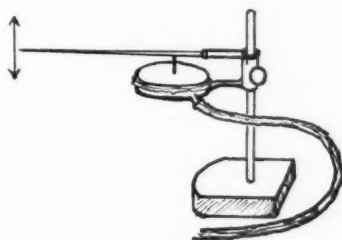


FIG. 6. — Levier amplificateur, Capsule inscriptive de MAREY (1).

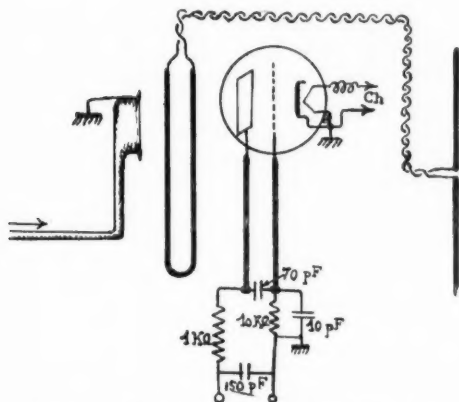


FIG. 7. — Capsule manométrique émettrice modulée en haute fréquence.

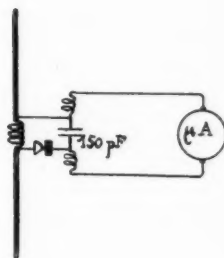


FIG. 8. — Récepteur.

Un autre emploi de la modulation est la transmission à distance : c'est le principe même des radio-communications. Il est facile de le montrer par un schéma expérimental (FIG. 7 et 8). Nous avons réalisé ce dispositif à Nancy pour les travaux pratiques de nos étudiants, sous la forme d'un manomètre : l'oscillateur local à très haute fréquence (longueur d'onde 80 cm.) sert directement de modulateur et d'émetteur (FIG. 7) ; comme l'émission se fait sur très courte longueur d'onde,

les antennes sont de simples doublets sur quart d'onde. La réception se fait par une diode au germanium sur un microampèremètre (FIG. 8). Un tel émetteur, très démonstratif par sa simplicité, serait, en fait, peu utilisable car, pour ces longueurs d'ondes, les phénomènes de polarisation et de propagation rectiligne sont gênants et il vaut mieux lorsqu'on songe à des applications pratiques de télécommunication utiliser des longueurs d'ondes plus grandes. C'est ce qui a été réalisé d'une façon courante en physiologie aéronautique pour obtenir des enregistrements à terre sur des sujets en cours de vol. Au point de vue de l'anesthésie, ces émissions ne présentent que peu d'intérêt, il peut en être autrement pour certains problèmes de réanimation post-opératoire et les émetteurs du genre « talkie-walkie » utilisés dans l'armée conviendraient parfaitement.

* * *

On peut résumer le rôle de la modulation de la façon suivante :

1^{er} cas : les variations électriques ou mécaniques du phénomène ne sont pas directement utilisables, mais une modulation généralement de nature électro-magnétique (on a même fait, pour les gaz, des analyseurs acoustiques, cf. infra) permet d'obtenir après détection des variations parallèles à celles du phénomène étudié (FIG. 9).

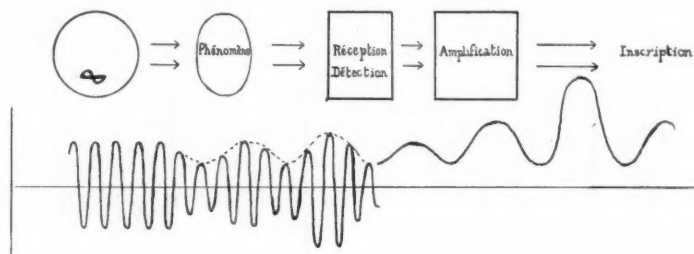


FIG. 9. — Schéma de modulation d'amplitude :
en haut : disposition des éléments de l'appareillage,
en bas : courbes théoriques du phénomène électrique.

2^e cas : les variations observées seraient utilisables directement, mais des raisons d'économie d'énergie (on ne veut pas perturber le phénomène, ni léser le sujet) ou des raisons de transmission font préférer la modulation (FIG. 10).

3^e cas : De même pour simplifier l'appareillage ou la transmission, lorsqu'il est nécessaire d'étudier simultanément plusieurs ordres de variations, il est préférable d'utiliser un dispositif de commutation. Actuellement, la commutation électronique permet de faire passer plusieurs signaux simultanés dans un montage délicat et de les séparer à la sortie pour les enregistrer distinctement et simultanément. Nous donnons le schéma de principe d'un sélecteur mécanique (FIG. 11). Dans les appareils électroniques, les commutateurs sont faits de dispositifs à lampes triodes ou diodes, la rotation des canaux est assurée par un générateur auxiliaire local. Le tube

cathodique (cf. Note V) se prête parfaitement à la réception simultanée des courbes (FIG. 12). Cet appareil couramment utilisé en pratique industrielle, est largement diffusé dans le commerce.

4^e cas : On trouve enfin une application extrêmement importante de ces principes de modulation-commutation dans le mode de réalisation des automates, c'est ainsi que l'on obtient des actions très complexes par des dispositifs tels que les machines à calcul électroniques (cf. Note VI). Le meilleur principe (le plus élégant et le plus économique en place et en moyens de mise en

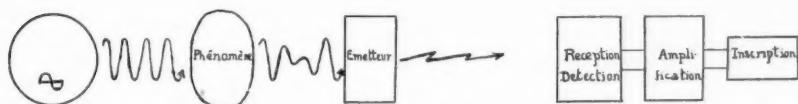


FIG. 10. — Schéma de modulation avec transmission hertzienne.

œuvre, etc...) est de traduire le phénomène étudié sous forme d'impulsions, qui peuvent être de longue durée, distribuées suivant diverses directions ; le schéma du lecteur binaire de COUFFIGNAL (6) (FIG. 13) montre comment il est possible de traduire la position de l'aiguille d'un appareil de mesure par une série de courants électriques parcourant des fils différents : on réalise ainsi une *auto-commutation*. L'avantage de ce système est d'obtenir, grâce à la numération binaire (cf. Note VI) des nombres écrits électriquement par la présence ou l'absence de courant en certains points des circuits, nombres sur lesquels il est possible de faire électriquement des calculs et des opérations complexes. Il est probable que ces auto-commutations joueront un rôle important dans les dispositifs d'anesthésie et de ranimation automatique. Enfin, cette méthode présente

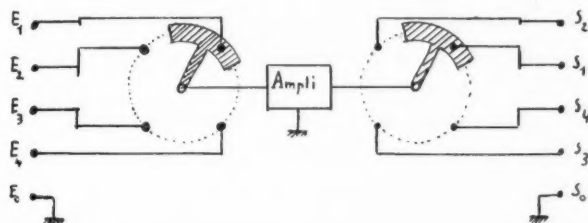


FIG. 11. — Schéma d'un amplificateur à quatre canaux avec un commutateur électrique par dispositif mécanique.

encore un autre intérêt : elle permet, par le jeu d'un petit nombre de relais amplificateurs par « tout ou rien » d'obtenir une amplification illimitée en intensité, aux dépens, il est vrai, d'une limitation de la sensibilité. Remarquons toutefois que cette limitation est plus théorique que réelle : un lecteur binaire à dix voies permet de séparer le 1024^e de l'amplitude totale de la course de l'appareil de mesure.

Une propriété voisine se retrouve avec les amplificateurs à modulation de fréquence qui sont eux aussi à haute fidélité. Nous donnons ci-dessous deux exemples du maniement des impulsions

dans les circuits électroniques pour la mesure de la fréquence du pouls et pour l'anesthésie automatique.

5^e cas : La modulation peut aussi se faire par une action de fréquence beaucoup plus lente que celle du phénomène étudié : elle porte alors en électronique le nom de balayage (cf. Note V). Il ne faut pas croire que ce procédé de balayage soit propre à l'électronique : les médecins l'appliquent chaque jour à la mesure clinique de la tension artérielle. C'est encore à MAREY que l'on doit

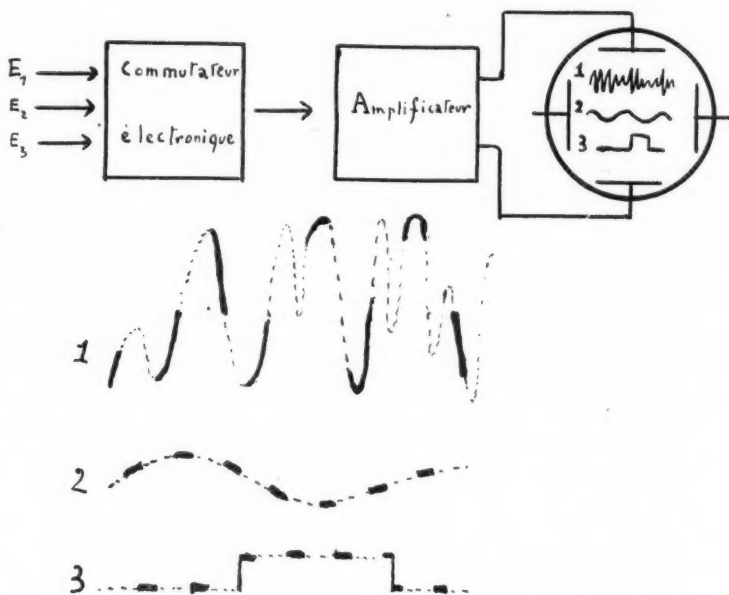


FIG. 12. — Commutateur électronique monté sur un oscillographe cathodique.

Les trois canaux E_1 E_2 E_3 donnent les trois tracés 1, 2, 3. En dessous du schéma : les tracés agrandis montrant que la fréquence de coupe de 1 est insuffisante, tandis que pour 2 et 3 la fréquence est convenable.

l'introduction de cette méthode très générale : suivant le principe qu'il a indiqué la contre-pression fait apparaître les oscillations du pouls. C'est ici le phénomène lui-même qui en fait, module le balayage (FIG 33).

*
*
*

Amplification.

L'amplification (ou la réduction) des variations enregistrées est nécessaire à l'inscription des tracés sur une échelle convenable. On dispose de deux modes d'amplification : l'un direct généralement mécanique, l'autre par modulation d'un

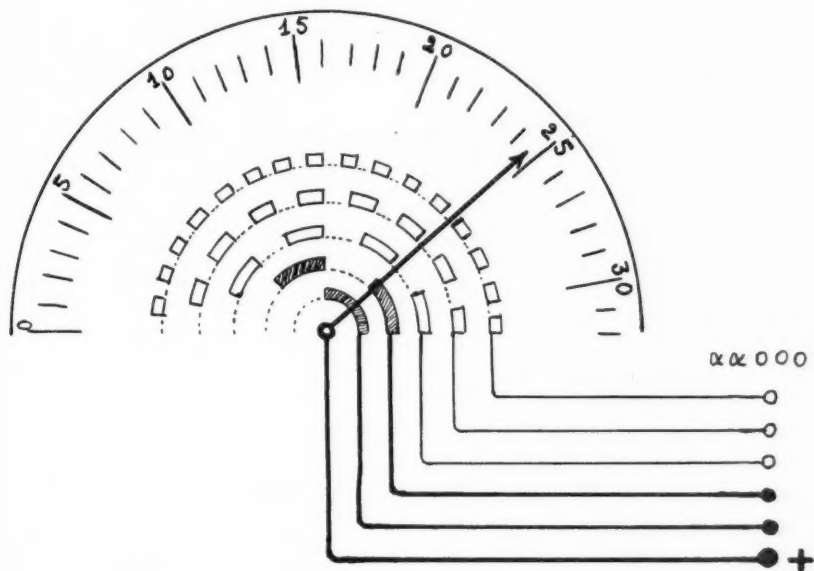


FIG. 13. — Schéma de principes du lecteur binaire de COUFFIGNAL — 6
en traits gras : conducteurs sous tension,
en traits fins : conducteurs non alimentés.

courant fluide généralement électronique. Ces deux modes sont essentiellement différents : le premier agit aux dépens de l'énergie propre du phénomène, donc avec une perte sur l'énergie initiale, le second aux dépens de sources auxiliaires, donc avec un gain sur l'énergie initiale. C'est surtout cette propriété de gain d'énergie qui fait l'intérêt des amplificateurs électroniques et aussi de certains dispositifs pneumatiques : ils permettent l'inscription de phénomènes à faible énergie, fréquents en biologie.

AMPLIFICATEURS DIRECTS :

Le levier est le type même de l'amplificateur mécanique. Le dispositif d'une capsule de MAREY en donne une excellente image (FIG. 6), de même la méthode d'enregistrement optique (FIG. 14-15). On sait que l'amplification est dans ces cas *angulaire* (le levier ne permet le passage que de petits mouvements ou de mouvements alternatifs), ce qui complique un peu la lecture des tracés.

Le transformateur électrique (ou plus exactement l'auto-transformateur) est l'homologue électronique du levier ; il en possède tous les inconvénients, inertie, distorsion, etc...

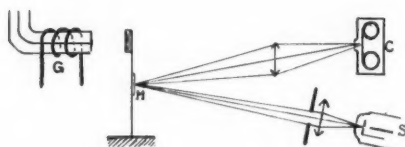


FIG. 14. — Amplification optique :
Méthode de POGGENDORF.

Exemple d'un oscillographe à fer doux mobile (G : circuit du galvanomètre). S : source lumineuse (ici une lampe à arc concentré qui est une source très brillante et très ponctuelle : 85).

M : miroir mobile.

C : caméra photographique.

La déviation des rayons est double de celle du miroir (2).

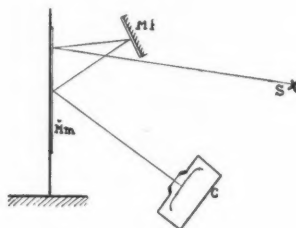


FIG. 15. — Amplification optique :
Dispositif analogue à celui de la fig. 14
mais deux fois plus sensible par l'emploi
d'un miroir fixe Mf.

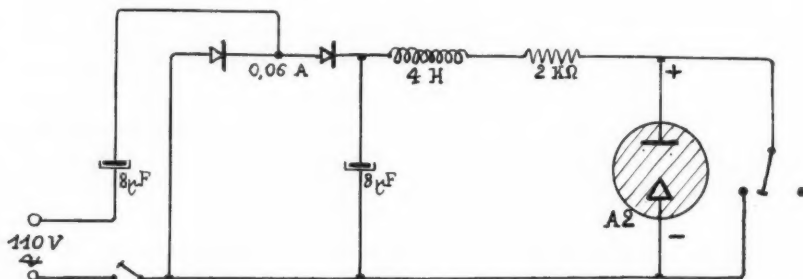


FIG. 16. — Alimentation d'une lampe à arc concentré de 2 watts (L. M. T. et Western Union Telegraph Co.).

AMPLIFICATEURS PAR MODULATION :

Les amplificateurs pneumatiques à source auxiliaire (FIG. 35) mériteraient de nombreuses applications biologiques pour les très basses fréquences (de l'ordre de l'Hertz et moins). Ils sont très comparables aux amplificateurs électroniques.

Les amplificateurs électroniques utilisés en biologie sont dérivés des dispositifs classiques d'amplification des basses fréquences. Pour obtenir le gain important qui est en général nécessaire

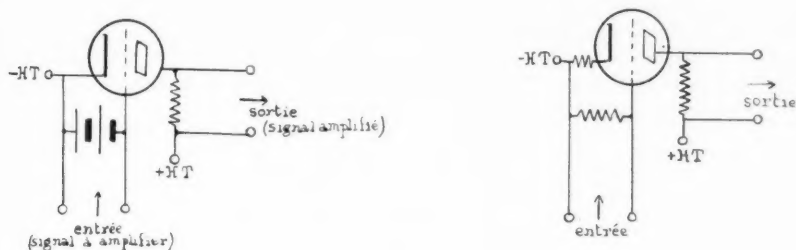


FIG. 17. — Schémas de principe d'amplificateurs à triodes à gauche : la polarisation de la grille est assurée par une pile.

A droite : un jeu de résistances assure la même polarisation.

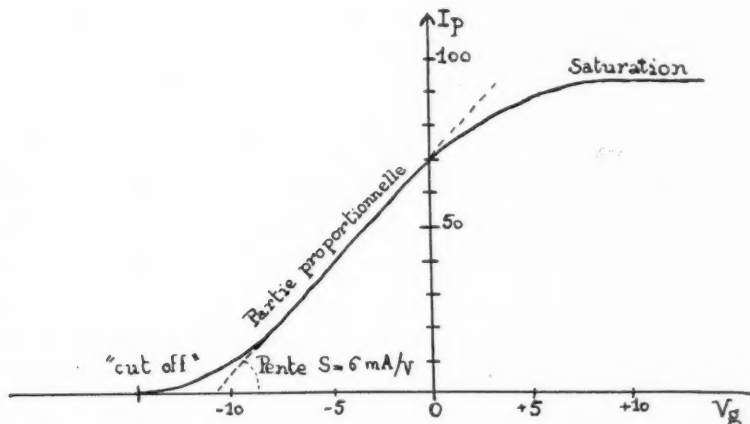


FIG. 18. — Courbe caractéristique d'une triode
en abscisse : tension de grille en volts,
en ordonnée : intensité du courant de plaque en milli-ampères.

et pour les adapter à la large bande passante des phénomènes étudiés, il a fallu leur donner une structure un peu particulière. Nous rappellerons brièvement les principes généraux de ces amplificateurs.

AMPLIFICATEURS A UN ÉTAGE :

Le courant à amplifier est introduit sur la grille de la triode : les variations de tension de cette grille donnent une modulation de l'intensité du flux électronique émis par la cathode et recueilli par la plaque. Pour assurer un fonctionnement correct, la grille doit être à un potentiel inférieur à celui de la cathode. Si l'on fait débiter le courant de plaque à travers une résistance, il apparaît aux bornes de la résistance une différence de potentiel dont les variations sont proportionnelles à celles du potentiel de grille (FIG. 17-18).

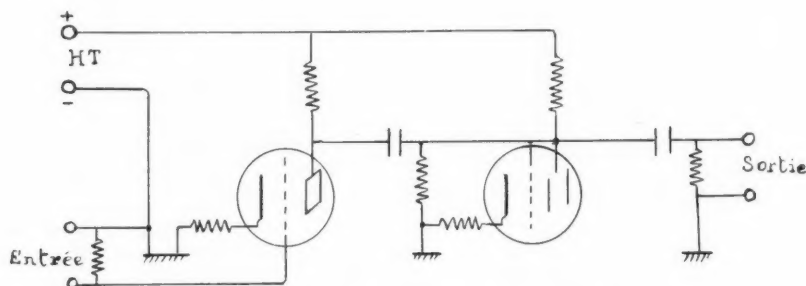


FIG. 19. — Amplificateur à deux étages, liaison par capacités.

Pour que l'on ait une amplification convenable en tension, il faut donc que la résistance interne de l'espace cathode-plaque soit grande, la résistance extérieure aux bornes de laquelle sont recueillies les variations amplifiées étant du même ordre. Un amplificateur de ce type, appelé *amplificateur de tension*, est caractérisé par des lampes de grande résistance interne et d'assez forte pente. On utilise actuellement des lampes à plusieurs grilles, en général des pentodes, le rôle des grilles accessoires étant d'améliorer les conditions de fonctionnement, mais le principe n'est pas changé.

Dans certains cas, et notamment lorsqu'on désire alimenter directement un inscripteur à encre, comme la résistance intérieure des circuits de l'inscripteur est faible, il n'est pas intéressant d'obtenir de grandes variations de tension d'une source très résistante. Il faut alors utiliser un *amplificateur de puissance* réalisé avec des lampes qui permettent le passage d'un courant de plaque important (lampes de puissance). De telles lampes sont caractérisées par une résistance interne faible mais une pente très forte.

En outre, comme les parasites extérieurs sont une cause importante de déformation des tracés, on emploie de plus en plus des systèmes « *push-pull* » dont le fonctionnement est le suivant : l'attaque dissymétrique entre masse et grille du système précédent est remplacée par une attaque symétrique, le courant à amplifier étant appliqué aux grilles de deux triodes montées en parallèles (FIG. 20). L'amplification de chaque triode n'est pas forcément proportionnelle aux variations à amplifier, mais, le montage étant symétrique, la différence de potentiel apparaissant entre les bornes des deux plaques est proportionnelle à la différence de potentiel appliquée entre les deux grilles, et ceci indépendamment des parasites extérieurs qui produisent des modifications

parallèles du fonctionnement de chaque lampe (FIG. 21). On peut monter un amplificateur symétrique en tension ou en puissance comme précédemment.

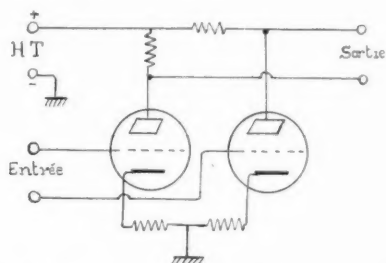


FIG. 20. — Schéma de principe des amplificateurs symétriques « Push-Pull ».

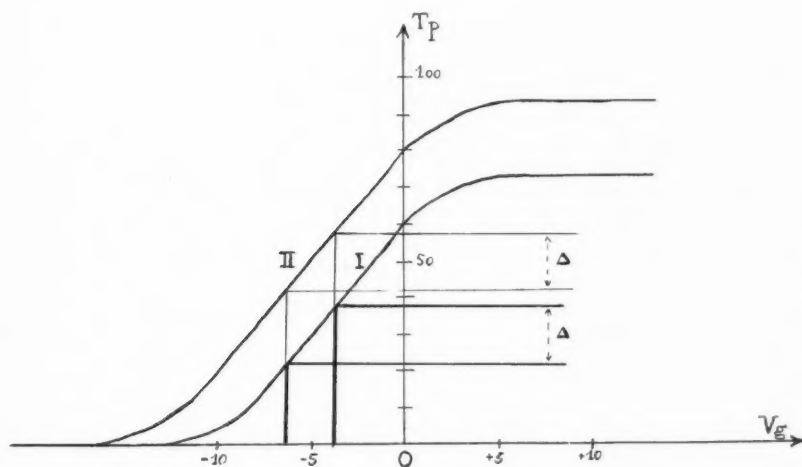


FIG. 21. — Fonctionnement d'un amplificateur « Push-Pull » symétrique.

Une fluctuation d'alimentation déplace la caractéristique de I en II, mais l'attaque symétrique donne une sortie qui reste constante.

En fait, il est presque toujours nécessaire de monter plusieurs étages d'amplificateurs en cascade car les tubes électroniques livrés par le commerce ne donnent pas en général une amplification suffisante. Les liaisons entre étages sont alors une source de complications électriques et souvent d'accrochage, d'instabilité des appareils et de distorsion des tracés.

Le procédé le plus simple consiste à établir une liaison par capacités (FIG. 19). C'est un procédé

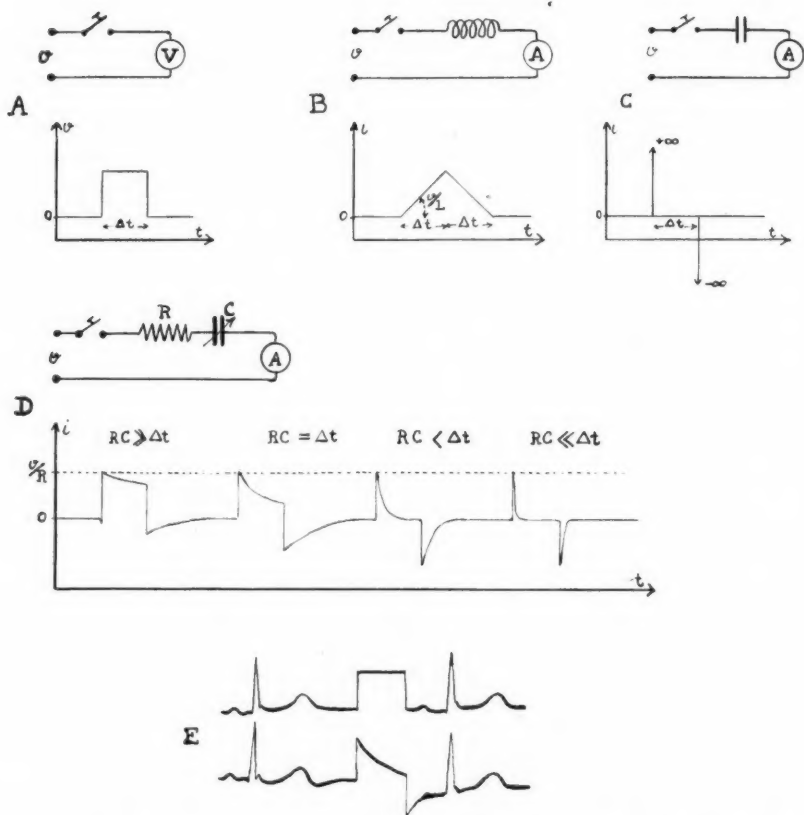


FIG. 22. — Passage d'une impulsion rectangulaire donnée par une source de potentiel v , à travers différents circuits (schémas de montages au-dessus des courbes).

A : Mesure de la tension de l'impulsion rectangulaire.

B : Effet d'une self pure sur l'intensité du courant dans le circuit.

C : Effet d'une capacité pure sur l'intensité du courant dans le circuit (l'intensité i prend une valeur instantanée théoriquement infinie parce que le circuit est supposé de résistance nulle).

D : Effet d'une capacité et d'une résistance en série sur l'intensité du courant : plusieurs impulsions ont été figurées correspondant à des valeurs de plus en plus faibles de la capacité, donc de la constante de temps RC .

(Ces schémas sont en partie inspirés de A. de GOUVERNAIN — 8 —).

E : Effet de la constante de temps sur un tracé électro cardiographique : en haut, constante de temps infinie (pas de déformation de l'onde rectangulaire d'étalonnage) ; en bas, constante de temps de 0,22 sec. (Imité de V. GAVREAU et M. MIANE — 7 —).

élégant et commode mais la large bande passante et les faibles fréquences des phénomènes biologiques demandent des capacités de plusieurs μF ; leur présence introduit des phénomènes de filtre passe-haut qui sont préjudiciables, à une traduction correcte : les variations lentes sont estompées ou même absentes. Ces amplificateurs sont caractérisés par leur constante de temps : par convention, on appelle constante de temps d'un amplificateur, le temps pendant lequel la

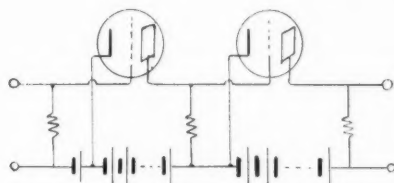


FIG. 23. — Schéma de principe d'amplificateur continu.

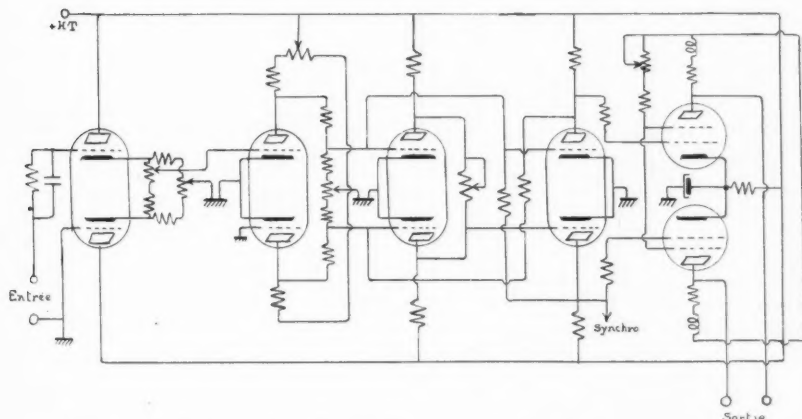


FIG. 24. — Réalisation moderne d'un amplificateur continu (DU MONT, constr. : type 304).

Remarquer l'introduction par « cathode-follower » et la stabilisation par contre-réaction.

La bande passante couvre de 0 à 50.000 Hz, sans déformation, une réduction de 50 % seulement a lieu pour 300 KHz. L'étalonnage, lu sur l'écran du tube cathodique, est de 10 mV/cm. A noter que l'alimentation de tous les tubes est unique et suivant un modèle très classique (non figurée sur le dessin). Seul un phanotron assure la stabilisation de cette alimentation.

tension à sa sortie décroît jusqu'à $1/e = 0,37$ environ de sa valeur initiale (e = base des logarithmes népériens), après l'application brusque d'une tension continue à son entrée. Une constante de temps trop faible détermine donc la déformation d'un signal rectangulaire, par exemple, qui prend l'aspect d'un trapèze curviligne. Pour obtenir un tracé fidèle, il faut une constante beaucoup plus grande que la période des variations à enregistrer (FIG. 22).

Les amplificateurs dits continus (« Direct current amplifier », ne présentent pas cet inconvénient ; les liaisons entre étages ne sont assurées que par des résistances et une onde rectangulaire n'est pas déformée : en revanche, leur construction était considérée comme plus délicate parce qu'ils nécessitaient une alimentation séparée par étage (FIG. 23). Dès lors, dans ces montages, le potentiel par rapport, à la masse, entre l'entrée et la sortie, se trouvait considérablement augmenté : d'où une cause d'instabilité qui produisait la dérive, c'est-à-dire des variations aberrantes du zéro de l'appareil. Enfin, la présence de plusieurs lampes et de plusieurs circuits couplés se prête fort bien à l'apparition d'oscillations de relaxation (cf. Note VI) qui ne sont pas évitées dans les multiplicateurs d'électrons réalisant une amplification de plusieurs milliers de fois avec un seul étage (à cause des accrochages entre les grilles). Aussi de nombreux montages corrigeant ces inconvénients ont-ils été préconisés : les systèmes à « cathode-follower » et la contre-réaction, par exemple, stabilisent les amplificateurs et permettent une alimentation simple (FIG. 24).

On peut considérer aujourd'hui comme à peu près résolu le problème de l'amplification des courants continus, et bien des amplificateurs biologiques devraient être rejetés à cause de leur conception archaïque. Nous mettons en garde les médecins contre les défauts très nombreux des appareils : les constructeurs devraient livrer notamment des électrocardiographes parfaits (bande passante 0 à 20 kHz au moins pour les amplificateurs (on a réalisé 0 à 50 kHz — Du Mont), et 0 à 400 Hz pour l'inscripteur direct (on a réalisé 0 à 500 Hz par projection d'encre ELMQUIST-ELEMA, *Stockholm*).

*
* *

Procédés d'enregistrement.

L'enregistrement pose deux ordres de problèmes : celui de l'inscripteur proprement dit et celui du déroulement du tracé. Enfin, suivant le procédé employé, il peut y avoir lieu à des manipulations accessoires dont le développement photographique est un exemple.

L'enregistrement à encre est de beaucoup le procédé le plus séduisant parce qu'il fournit des tracés immédiatement lisibles et directement utilisables. Son gros défaut est de nécessiter une énergie considérable et de ne pas permettre, du fait de l'inertie des pièces mobiles, l'enregistrement des phénomènes rapides. Signalons toutefois qu'à l'heure actuelle, il existe plusieurs électrocardiographes à inscription directe et que ces appareils rendent de grands services en clinique, et notamment pour l'inscription au cours des interventions chirurgicales. De même les électroencéphalographes sont en général à inscription à encre.

Il existe plusieurs modes d'inscription à encre : la plume inscriptrice chargée d'encre à la glycérine convient pour les phénomènes très lents, tels ceux étudiés en météorologie : les baromètres et thermomètres inscripteurs en sont un exemple. Le stylo à bille est employé dans cer-

tains enregistrements. Les *godets* à encre fluide utilisés pour les spiographes sont d'une excellente technique. Nous nous en servons journellement et l'encre qui nous a donné le meilleur résultat est encore la solution de mercurochrome à 5 % employée couramment en clinique pour la désinfection. On obtient ainsi des tracés fins, nets et pratiquement sans bavures. En outre, dans un service chirurgical, c'est une « encre » qui est toujours à la portée de l'expérimentateur.

On utilise aussi des *siphon-recorders*, notamment dans les électrocardiographes à inscription directe. Ce dernier système plus délicat que le précédent mais de moindre inertie, donne de bons tracés. L'inconvénient des équipages à siphon-recorders est de donner bien souvent une inscription curviligne. Toutefois, on construit maintenant dans la technique électronique des milliampèremètres et des voltmètres enregistreurs dits rectigraphes qui ne présentent pas cet inconvénient. Pour réduire les frottements, certains enregistreurs lents procèdent par pointées successives. On a construit aussi des enregistreurs par projection d'encre, qui évitent les frottements solides (ELMQUIST). Ils donnent des tracés excellents jusqu'à 500 Hz sans distorsion et permettent d'enregistrer les sons jusqu'à 900 Hz.

*
* *

A côté de l'inscription à encre, il existe de très nombreux autres procédés. Le *noir-de-fumée* des physiologistes donne des tracés excellents mais il est pratiquement inutilisable en clinique parce que l'appareillage est délicat et surtout, l'enfumage ainsi que la fixation du tracé nécessitent des précautions que ne sont en général pas à même de prendre les médecins à l'hôpital.

Un procédé analogue est réalisé par l'emploi de *papers de couleurs paraffinés* : un style fin gratte la pellicule blanche de paraffine et fait apparaître le fond coloré qui dessine le tracé. Une inscription sur papier paraffiné demande plus d'énergie que sur papier noirci, mais on évite ainsi les souillures et la fixation.

Il existe encore des inscriptions sur d'autres *papiers spéciaux* virant à des actions chimiques ou électro-chimiques ; c'est ainsi qu'une pointe d'argent se déplaçant sur du papier préparé spécialement laisse une trace noire (procédé employé par les mécaniciens pour l'établissement des diagrammes de WATT). D'autres papiers sont impressionnés par la chaleur qui les fait virer au noir (acide citrique, par exemple) ; l'inscripteur est alors constitué par une petite résistance chauffée qui se déplace au voisinage du papier, ce procédé évite les frottements mais le tracé n'est pas très fin.

Les *inscripteurs à étincelage* permettent aussi un enregistrement direct sans frottement : une pointe inscriptrice passe au voisinage du papier et un système du type bobine d'induction fait passer des étincelles au travers ; il en résulte une série de petits trous qui marquent le tracé. Les irrégularités de conduction du papier sont une source d'erreur à la précision de ces graphiques qui sont pourtant commodes et indélébiles.

Les *inscripteurs photographiques* procèdent de deux méthodes soit un spot lumineux projeté sur le papier sensible de la caméra, soit un spot lumineux animé d'un mouvement à deux dimensions figurant déjà le tracé et qui est photographié directement sur un cliché fixe. Le procédé photographique permet des amplifications optiques considérables mais présente les inconvénients inhérents à la photographie, à savoir la nécessité d'un dispositif à chambre noire pour le trajet des rayons lumineux et la nécessité de développer les clichés, de telle sorte qu'il n'est pas possible de suivre directement le tracé. Signalons toutefois qu'il est possible d'utiliser la fluorescence ultra-

violette de certains sels (sulfures etc...) pour suivre sur un écran rémanent le déplacement d'un spot lumineux (un tel appareil est réalisé par Spengler à Paris).

Enfin, un dernier mode d'enregistrement noir encore utilisé en physiologie, si ce n'est en acoustique, nous paraît intéressant parce que très économique : c'est l'*enregistrement sur bande magnétique*. On sait, en effet, qu'une bande de composition convenable passant entre les pôles d'un petit électro-aimant est susceptible de garder une trace magnétique durable et d'autre part effaçable à volonté : c'est le procédé qui se généralise de plus en plus en électronique dans les appareils à dicter. Il est possible ainsi d'enregistrer les fréquences sonores. Une même bande peut enregistrer jusqu'à six phénomènes simultanément. L'inconvénient est du même ordre que pour l'enregistrement optique, la nécessité d'une inscription ultérieure. De plus, le problème de la bande passante continue des phénomènes biologiques n'est pas résolu.

* * *

Les *cylindres inscripteurs* permettent de faire dérouler l'enregistrement à une vitesse convenable (photographie, inscription à encre, etc...). Ils ont d'abord été construits pour une seule vitesse fixe de déroulement, ce qui a été reconnu par la suite comme un grave inconvénient. Aussi depuis longtemps les physiologistes utilisent-ils des enregistreurs à vitesse variable pour leurs inscriptions sur noir de fumée. Nous avons fait nous-même construire un cylindre à trois vitesses pour nos inscriptions spirographiques : ce dispositif nous permet d'obtenir instantanément, et par commande à distance, les vitesses suivantes : 3 cm/min., 10 cm/min. et 4 cm/sec. Des vitesses de cet ordre semblent convenir à l'inscription de tous phénomènes physiologiques, mais il nous paraît surtout indispensable de pouvoir à tout instant étaler une partie du tracé afin de saisir l'aspect des variations rapides et, vice-versa, de pouvoir ralentir le déroulement pour percevoir l'allure générale du phénomène (FIG. 46).

* * *

Chronophotographie et chronoradiographie.

MAREY (9) qui est le père de la méthode chronophotographique et de la cinématographie a surtout montré tout l'intérêt qu'elle pouvait avoir pour les physiologistes. Son étude du vol des oiseaux est célèbre et le développement commercial de la cinématographie par les frères LUMIÈRE a vulgarisé le procédé. La réalisation de caméra radiologiques devait tenter les chercheurs. Quoique le problème technique fut difficile à résoudre (déroulement rapide d'un film de grand format, fatigue de l'appareillage radiologique et tolérance du sujet), différents auteurs ont récemment abouti. Nous-même à la demande du Dr HERTZOG, avons réalisé, avec le Pr Henri DESGREZ (10-11-12) une caméra radiologique 33 × 33 centimètres

qui peut fonctionner soit avec des bandes de papier sensible (procédé économique) soit sur bande de film radiographique (procédé de choix mais plus coûteux). La cadence de prise de vues peut aller jusqu'à 6 Hz, et nous espérons atteindre prochainement les fréquences du cinématographe visuel, mais ces fréquences posent de grands problèmes pour les générateurs de rayons X. Le gros intérêt actuel de ces chronoradiographies est l'étude de la circulation, certaines de ces angiographies sont faites sous anesthésie générale et nous remarquons, à cette occasion, que pour traiter complètement notre sujet, il faudrait encore étudier les anesthésies que l'on est appelé à donner avant et pendant certains enregistrements. De même il faudrait traiter des conditions anesthésiques particulières à réaliser pour la manographie biliaire, par exemple.

*
* *

Appareils électriques d'enregistrement.

Nous avons déjà signalé au début l'intérêt particulier des procédés électroniques : ils permettent une amplification avec gain d'énergie, qu'il s'agisse des amplificateurs à triodes, des tubes à optique électronique ou même des procédés optiques classiques ; ils sont à peu près les seuls applicables à l'étude des phénomènes biologiques de très faible énergie qui sont nombreux. Ce n'est pas qu'ils soient exempts de tout défaut, mais en dépit même de leur complexité cet avantage les rend préférables aux anciens procédés mécaniques directs qu'ils supplantent.

*
* *

GALVANOMÈTRES :

De plus en plus, dans les appareils à inscription directe, on emploie des équipages à cadre mobile dérivés du classique galvanomètre de DESPREZ-D'ARSONVAL. Nous ne signalerons que pour mémoire le galvanomètre à corde d'EINTHOVEN qui est encore utilisé en cardiologie et qui permet des enregistrements par la méthode optique (toutefois, le déplacement de la corde n'est pas rigoureusement proportionnel à l'intensité électrique). De même l'électromètre capillaire de LIPPMAN, qui avait servi aux premiers enregistrements en physiologie, est abandonné. Pour être complet, citons aussi, parmi les galvanomètres, le galvanomètre à *fer doux mobile* qui est d'un emploi courant, mais ne devrait être employé qu'avec précaution dans les appareils d'enregistrement en raison de son manque de fidélité, de sa graduation non proportionnelle, etc... (FIG. 25).

Le galvanomètre de DESPREZ-D'ARSONVAL classique est composé d'un cadre suspendu par deux fils servant à amener le courant, il est muni d'un miroir pour les enregistrements optiques. On fait maintenant des galvanomètres de ce type, à suspension dans l'huile, qui présentent, pour une même sensibilité, une résistance mécanique extraordinaire ; ces appareils ne peuvent malheu-

reusement équiper que des enregistreurs photographiques à moins d'utiliser un relai photoélectrique.

Dans leur forme moderne à aiguille, les galvanomètres à cadre mobile se composent d'un cadre suspendu par deux pivots, le courant est amené par deux spirales qui forment en même temps couple de rappel. Un style permet l'inscription directe sur papier par l'intermédiaire d'un siphon. Les aimants ont aussi, sous l'influence de la technique moderne, subi de nombreux perfectionnements tant dans la nature de leurs alliages (alliages spéciaux au nickel-aluminium, etc...) que dans leur forme (par exemple, l'aimant peut être placé à l'intérieur du cadre, procédé qui accroît la sensibilité et diminue le volume et le prix de revient de l'appareil. — BRILLON-LEROUX, Paris)

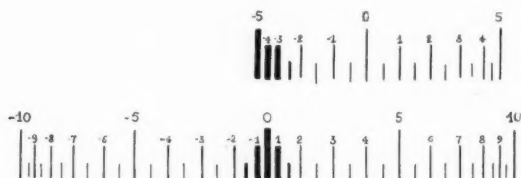


FIG. 25. — Schéma de graduation d'un galvanomètre à fer doux mobile en fonction de l'intensité du courant.

La largeur des traits au voisinage du zéro indique la fluctuation possible (hystérésis). On voit que la graduation n'est proportionnelle que dans une petite région, d'où la nécessité d'utiliser une alimentation permanente préalable (polarisation) : échelle supérieure, le zéro est déplacé en 4, la graduation est alors à peu près proportionnelle pour les petits déplacements.

Quelle que soit la réalisation pratique du galvanomètre, il est caractérisé par une période propre, un amortissement (cet amortissement est du reste réglable par le circuit électrique) et par une sensibilité qui est la plus petite quantité d'énergie suffisant à obtenir le seuil de lecture. En fait, la résistance du cadre étant constante et le déplacement angulaire proportionnel à l'intensité, on prend généralement pour seuil la valeur de l'intensité correspondante. Il ne faut toutefois pas oublier la notion d'énergie car l'inscripteur doit être adapté sur le circuit électrique qui l'alimente de manière à ce que l'énergie maxima reste disponible. Ces conditions sont réalisées quand la résistance intérieure du cadre est à peu près égale à la résistance du circuit d'alimentation. Par conséquent, n'importe quelle alimentation ne convient pas pour n'importe quel inscripteur, et la résistance interne des cadres étant relativement faible, il faut les alimenter en pratique par des amplificateurs de puissance. Les couples thermoélectriques nécessitent des galvanomètres à très faible résistance interne (de l'ordre de 10Ω).

Le gros inconvénient de tous ces équipages mobiles c'est de posséder une période propre très grande (cf. Note II), généralement de l'ordre de la seconde et ce n'est que par un tour de force technique que l'on est arrivé à faire des galvanomètres à cadre inscripteurs capables de passer directement un électrocardiogramme sans trop de déformations. Aussi a-t-on cherché à diminuer l'inertie du cadre autant qu'il était possible. Il a été réduit à une seule boucle dans l'oscillographe de BLONDEL (FIG. 26), de nombreux dispositifs industriels ont employé ce montage. Pourtant cette incapacité de passer les fréquences élevées, que présentent les galvanomètres, peut être dans une certaine mesure un avantage : elle donne à l'ensemble mécanique la valeur d'un filtre passe-bas éliminant les fréquences élevées.

Mais il existe un appareil extrêmement maniable et qui permet de tracer toutes les courbes : c'est l'oscillographe cathodique. Cet appareil ne possède pratiquement pas d'inertie propre et les problèmes d'amortissements mécaniques ne se posent pas dans notre domaine d'étude. Il a le grave défaut de ne pas inscrire directement les courbes mais on peut néanmoins obtenir un bon enregistrement photographique. Quand il n'est pas possible d'aboutir à un enregistrement direct à l'encre, parce que la rapidité du phénomène est trop grande (plus de 500 Hz), la solution idéale nous semble être de coupler un enregistreur optique, et un oscillographe cathodique : ce dernier, par la fluorescence de son écran, permet de suivre le tracé (la visibilité est actuellement bien suffi-

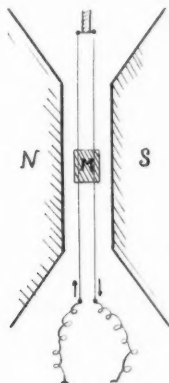


FIG. 26. — Oscillographe de BLONDEL.

sante, puisque ce sont ces tubes qui servent couramment en télévision). Pour les tracés biologiques, il faut en outre que l'écran soit très rémanent, la vitesse de balayage étant de l'ordre de quelques cm/sec au plus sauf le cas particulier de l'acoustique physiologique.

Outre la bibliographie donnée au cours de cette partie nous signalons l'ouvrage très complet : SURUGUE... Techniques générales du laboratoire de physique (13-14), ainsi que l'ouvrage américain de F. M. ÜBER : Méthodes de recherche biophysiques (15).

DEUXIÈME PARTIE

Enregistrement des phénomènes intéressant l'anesthésiologiste

Nombreux sont les phénomènes intéressant l'anesthésiologiste qui peuvent être étudiés et enregistrés selon l'une ou l'autre des méthodes que nous avons envisagées. Nous nous proposons de les passer en revue, quitte à insister par la suite sur ceux qui présentent un intérêt particulier.

Notre description suivra une classification en trois chapitres qui paraîtra peut-être un peu arbitraire, mais qui correspond essentiellement aux conditions requises pour les enregistrements. C'est ainsi que nous étudierons successivement :

- Les phénomènes mécaniques,
- les phénomènes électro-magnétiques, et nous rangerons la température dans ce chapitre,
- enfin les dosages chimiques par méthodes physiques.

*
* *

Phénomènes mécaniques

PHÉNOMÈNES CARDIO-VASCULAIRES

La révolution cardiaque est caractérisée par une série de phénomènes mécaniques, tels les bruits du cœur, le pouls, les variations de tension artérielle, etc..., phénomènes directement accessibles parce qu'ils présentent en général une énergie mécanique suffisante. Mais on peut les étudier avec une meilleure précision par l'intermédiaire d'une modulation électrique. Nous avons vu que cette méthode est maintenant courante : elle s'applique notamment à la sphymographie.

Les bruits du cœur peuvent être perçus directement à l'oreille par l'auscultation classique ou encore recueillis par un microphone, amplifiés et enregistrés. La *phonocardiographie* nous paraît être une méthode d'étude et de recherche sans gros intérêt pendant l'anesthésie (nous renvoyons aux traités de cardiologie et plus spécialement au travail de M.B. RAPPAPORT et H.B. SPRAGUE (16)). On a fait des enregistrements des bruits respiratoires ou même des investigations auscultatoires à l'aide de sources sonores ou ultra-sonores ; somme toute, ce ne sont là que réédition sous une forme moderne du *signe du Sou* de LAENNEC. Les résultats les plus intéressants, obtenus par des procédés ultra-sonores, concernent l'étude des tumeurs cérébrales en neurologie. ces questions sortent de notre cadre.

On distingue deux actions mécaniques correspondant à chaque systole cardiaque : tout d'abord le *pouls* qui est une onde pulsatile se propageant le long de

l'interface sang-paroi artérielle avec une vitesse de l'ordre d'une dizaine de mètres par seconde. Il en résulte un déplacement de cette paroi nettement perceptible lorsqu'on applique l'artère sur un plan solide, d'où le dispositif classique du sphygmographe de MAREY (FIG. 1, 2, 3, 5 et 6) et les *dispositifs à quartz piézo-électrique* de GOMEZ et LANGEVIN. Ceux-ci présentent un intérêt historique parce qu'ils sont d'une grande sensibilité.

Toutefois, leur mise en œuvre est assez délicate car c'est une quantité d'électricité qui est ici proportionnelle à la force appliquée et non plus une intensité de courant : le quartz doit donc être monté sur un dispositif électrométrique (voir FIG. 62). De nos jours, pour les mesures physiologiques, les montages piézo-électriques (trop délicats et surtout ne passant pas la composante continue) devraient être rejetés.

Rappelons que le principe de la piezo-électricité, reconnu par Pierre et Jacques CURIE et appliqué dans de nombreux domaines par LANGEVIN, repose sur les propriétés des cristaux

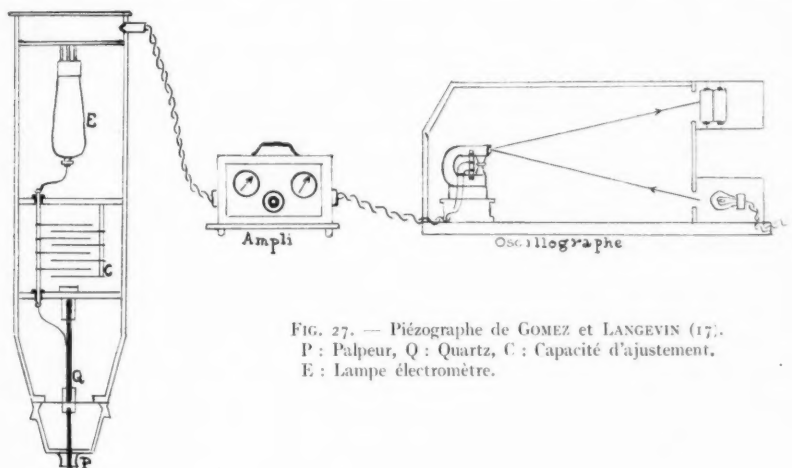


FIG. 27. — Piézographe de GOMEZ et LANGEVIN (17).
P : Palpeur, Q : Quartz, C : Capacité d'ajustement.
E : Lampe électromètre.

mériédriques, ces propriétés sont particulièrement nettes pour le quartz. Une taille convenable permet d'obtenir une plaquette de quartz présentant au mieux les phénomènes piézo-électriques. On peut aussi faire des ensembles piézo-électriques avec des cristaux artificiels de sel de SEIGNETTE, de phosphates monopotassiques ou de certaines céramiques qui sont beaucoup plus sensibles.

Dans les montages primitifs des frères CURIE, les armatures du quartz étaient montées directement sur un électromètre mécanique. Nous donnons ici la description de GOMEZ et LANGEVIN qui a servi à de nombreuses études (FIG. 27). On utilise actuellement des montages électromètres à lampes triodes et l'ensemble quartz-électromètre pourrait être encore réduit par l'emploi de

lampes électromètres plus petites (notamment le tube électromètre simple miniature vx de la « Victoreen Electric Co » 3 cm. de longueur). De toute façon, le dispositif mécanique de transmission des pressions doit être monté avec beaucoup de soin et de telle manière que la période propre de l'ensemble formé par le quartz et la lame de transmission soit nettement inférieure à la période du phénomène enregistré : pratiquement, on doit prendre une période propre au moins dix fois plus petite que la plus courte envisagée. La figure tirée du travail de GOMEZ (17) montre la réalisation pratique de ces dispositifs et nous empruntons encore à cet auteur une série de tracés piézographiques (FIG. 28).

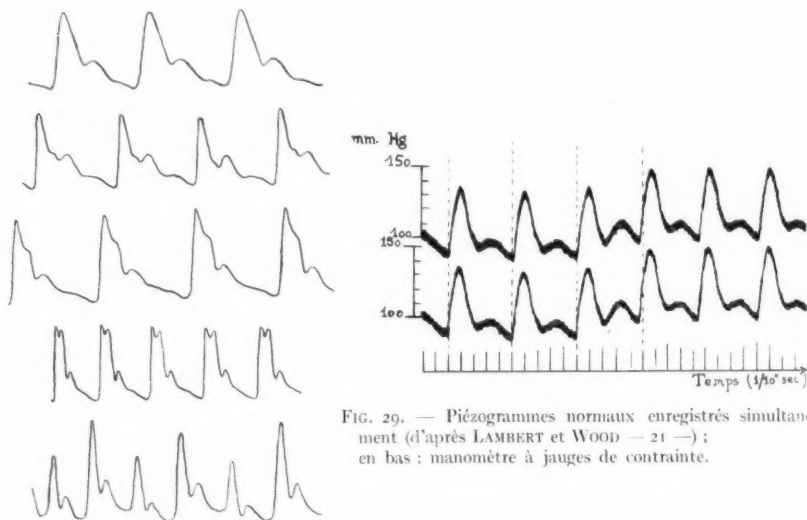


FIG. 28. — Piézogrammes normaux et pathologiques (piézographe de GOMEZ et LANGEVIN, GOMEZ : — 17 —).

FIG. 29. — Piézogrammes normaux enregistrés simultanément (d'après LAMBERT et WOOD — 21 —) ; en bas : manomètre à jauges de contrainte.

* * *

Mais le déplacement des artères n'est pas seul à permettre l'étude du pouls. Les variations d'impédance du système paroi artérielle-peau donnent lieu à une autre méthode de sphygmographie. La paroi joue alors directement le rôle de membrane manométrique de mesure (FIG. 4 et 42).

Nous ne croyons pas que l'allure précise du sphygmogramme présente un gros intérêt ici, il en va autrement de la fréquence des pulsations dont l'inscription directe pourrait avoir une grande utilité pratique. Quoique la réalisation d'une

fréquence-mètre soit assez simple, cette méthode est peu connue des anesthésiologistes : il existe pourtant des fréquence-mètres électroniques montés sur des électrocardiographes.

Rappelons qu'un phénomène périodique est caractérisé par sa fréquence et son amplitude. Dans les phénomènes biologiques, l'amplitude est variable et souvent mal définie et l'on a avantage à considérer le produit de l'amplitude moyenne par la fréquence moyenne. Nous retrouverons cette question à propos de la ventilation et de l'électro-encéphalographie.

Les mesures de fréquence sont aujourd'hui courantes en industrie. L'électronique apporte à tous ces dispositifs de grandes facilités. Différents modèles ont été décrits pour la mesure de la fréquence du pouls. Citons le dispositif électro-mécanique d'A. DJOURNO (18) et donnons ici un schéma de montage électronique simple qui, relié à un brassard de PACHON, permet l'inscription automatique de la fréquence du pouls (FIG. 31). Le principe en est le suivant : chaque systole provoque l'ouverture du contact et la décharge du condensateur dans un circuit oscillant, les oscillations sont recueillies et le train d'onde est envoyé sur un dispositif de détection et un galvanomètre qui intègrent ces pulsations. La quantité d'électricité qui traverse le galvanomètre est proportionnelle à leur fréquence : la déviation de l'aiguille mesure donc directement cette fréquence. Pour un appareil enregistreur, il faudrait adjoindre à ce montage un étage d'amplification. Il existe en physique d'autres dispositifs de fréquence-mètres électroniques dont nous donnons un exemple (FIG. 31). Il mettra bien en évidence l'amplification très particulière employée pour les impulsions.

* * *

Le second phénomène mécanique déterminé par la systole cardiaque est la pression artérielle qui oscille autour d'une valeur moyenne sous l'influence de la modulation que lui fait subir le pouls. La méthode physiologique de détermination de la tension artérielle (méthode de MAREY, reprise en clinique par RIVAROCCHI, PACHON, VAQUEZ, etc...), qui consiste à prendre les oscillations ou à ausculter une artère comprimée par un brassard pneumatique, peut être utilisée dans des appareils enregistreurs. Un tel tensiographe (BOULITTE) se compose d'un dispositif de PACHON gonflé à la main à une pression supérieure à la maxima. L'aiguille inscriptrice, montée sur le manomètre différentiel, trace la courbe des oscillations pendant que la pression diminue progressivement grâce à une fuite (FIG. 39). C'est là un appareil élégant parce qu'il ne met en œuvre que des moyens cliniques non sanglants mais il ne permet pas un enregistrement continu et il nécessite une interprétation secondaire des courbes (FIG. 33), cette interprétation pourrait être faite automatiquement par voie électrique par exemple.

Ce sont les dispositifs sphymographiques à haute fréquence qui semblent donner les meilleurs résultats dans l'enregistrement continu non sanglant de la tension artérielle. Mais leur emploi est délicat et ils sont sujets à artefacts : le déplacement des électrodes est notamment une source d'erreurs importantes. Enfin, ils nécessitent, pour chaque enregistrement, un étalonnage préalable. Ils ne semblent pas avoir été utilisés pour l'expérimentation chirurgicale.

Citons encore, pour mémoire, les sphymoscopes à flamme, extrêmement sensibles qui peuvent être rendus inscripteurs par une cellule photo-électrique, le type en est le sphymoscope de ROTHE (FIG. 34), mais c'est un appareil difficile à étalonner. Ces dispositifs pneumatiques n'ont

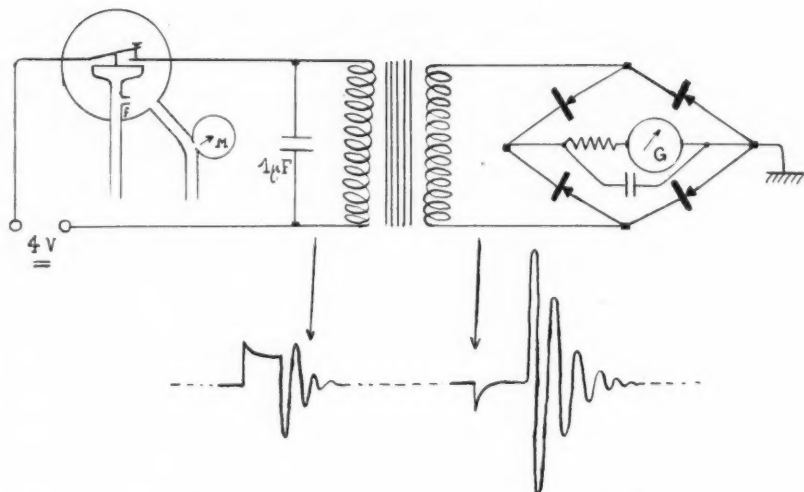


FIG. 30. — Schéma de principe d'un fréquence-mètre élémentaire, constitué simplement par un transformateur B. F.

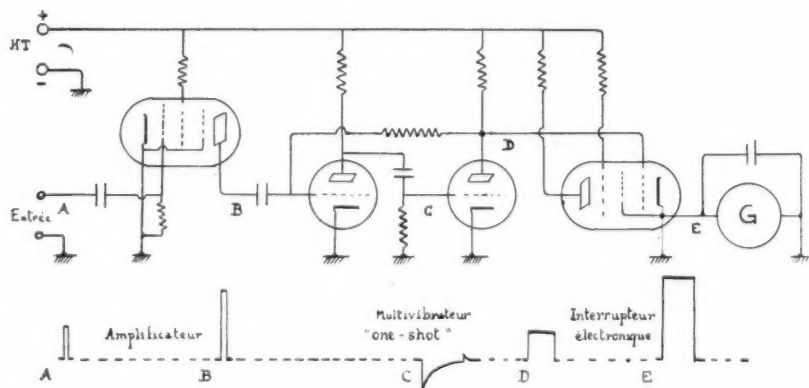


FIG. 31. — Fréquence-mètre électronique du type de ceux employés dans les compteurs de particules, avec lecture directe sur galvanomètre.

pas dit leur dernier mot : la jauge Solex, par exemple, permet de mesurer des déplacements du dixième de micron avec un simple manomètre à eau, et sans aucun organe électrique (FIG. 35). Pour les basses fréquences biologiques, il est possible que l'on revienne à ces dispositifs pneumatiques qui sont très commodes et économiques.

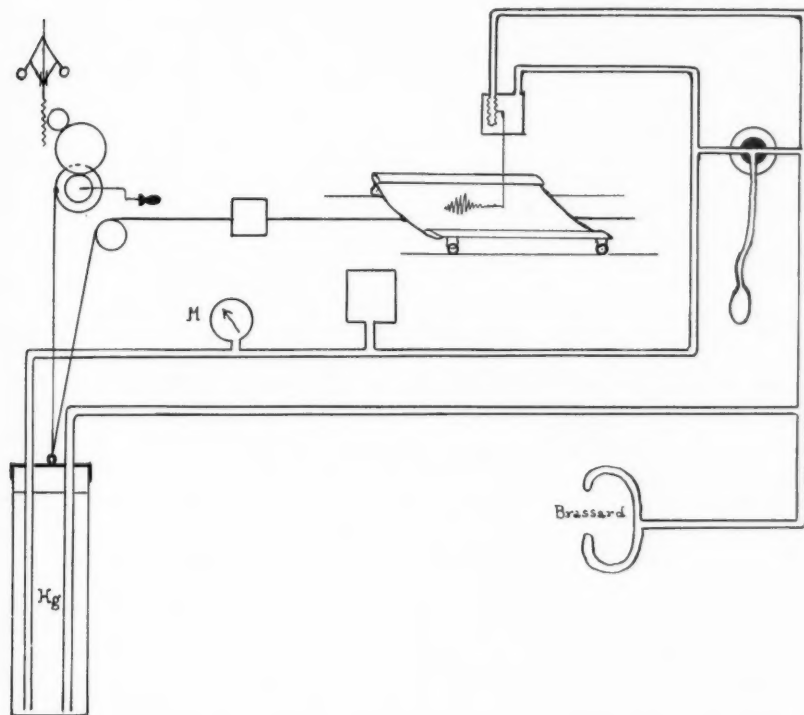


FIG. 32. — Oscillographe artériel de BOULITTE. Le poids moteur constitué par le récipient de mercure assure simultanément le déplacement du chariot, la variation de la contre-pression et l'échappement de l'air.

(Schéma d'après BOULITTE, simplifié).

* * *

La méthode d'enregistrement de la tension artérielle la plus précise est la méthode sanglante qui n'est cependant pas sans inconvénients : cathétérisme artériel, risque de coagulation, etc.. Nous mettons toutefois en garde les expérimentateurs contre l'emploi direct de la technique

classique des physiologistes : le manomètre de LUDWIG et les canules intra-artérielles de François FRANCK exposent à des reflux, les mouvements de la colonne mercurielle étant beaucoup trop amples. Les liquides manométriques classiques, et même la solution utilisée par A. SENNEVILLE et R. GRIFFET (19) (polyvinylpyrrolidone = 3,5, héparine : 1.000 U. pour 100 cc.), peuvent donc être, dans ces conditions très choquantes. La technique préférable est d'utiliser cette dernière solution (plutôt que la solution citratée, dégazée et conservée sous huile employée par HAMILTON) mais avec un *manomètre à membrane* et non pas à mercure. La première application de cette technique était faite dans le kymographion de FICK. On fait actuellement des kymographions tout petits, équipés avec des jauges de contrainte, qui sont très commodes [CIEUTAT (20) FIG. 39].

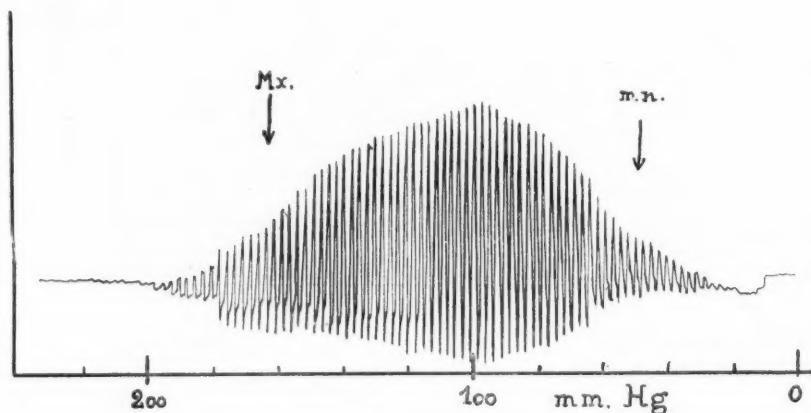


FIG. 33. — Oscillogramme artériel. (Enregistrement BOULITTE).

L'étude théorique des manomètres à membrane a été reprise en 1913 par FRANCK (21) à partir de notions d'hydrodynamique classique, mais actuellement très critiquables. Il établit ainsi une formule qui déterminerait la « masse effective » du manomètre, son « coefficient d'élasticité de volume » qui ne dépendrait que de la membrane employée, et la période propre des membranes manométriques qui est fonction de ces deux coefficients. Mais ces notions théoriques semblent sujettes à caution et HAMILTON, BREWER et BROTMAN (22), qui ont apporté un grand soin à l'étude de ces manomètres, ont signalé des causes d'erreurs : notamment la présence de bulles d'air dans le liquide manométrique augmente le « coefficient d'élasticité de volume » du système. Ces auteurs ont désigné le dispositif qu'ils employaient sous le nom impropre de « High Frequency Hypodermic Manometer ». Ce terme prête à confusion avec les manomètres modulés en haute fréquence électrique alors qu'il signifie simplement que l'appareil est capable d'enregistrer une large bande passante d'oscillations mécaniques dans le domaine des basses fréquences (acoustiques). Nous empruntons à HAMILTON et ses collaborateurs la description qu'ils ont faite de leur manomètre (FIG. 36). Ce dispositif quoique de nos jours peu élégant est néanmoins classique.

La membrane est une pièce plate de bronze phosphoreux dont l'épaisseur est de $6/100^e$ de

millimètre ; elle est scellée au cours du manomètre par une soudure à basse température de fusion.

Le corps du manomètre est en bronze phosphoreux très résistant. Le robinet de remplissage est fixé à cette pièce de façon à éviter toute irrégularité de paroi à l'intérieur.

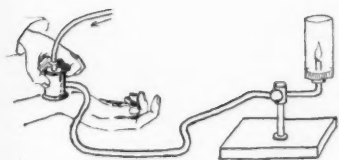


FIG. 34. — Sphymoscope de ROTHE.

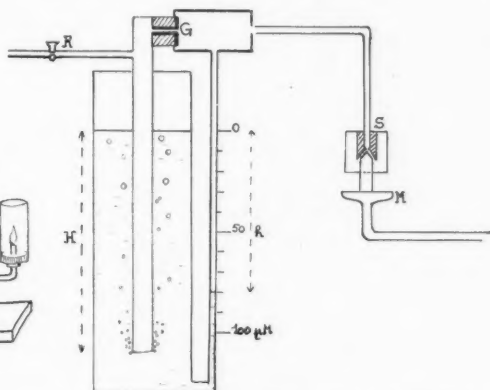


FIG. 35. — Schéma de principe d'un amplificateur de mouvement par micromètre pneumatique sur une membrane de manomètre (amplification d'environ 5.000 fois pour le déplacement de la membrane).

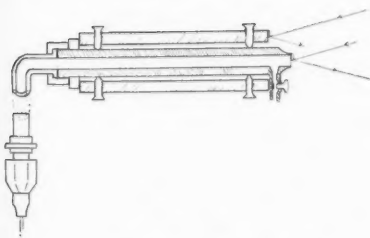


FIG. 36. — Manomètre de HAMILTON — 22 —.

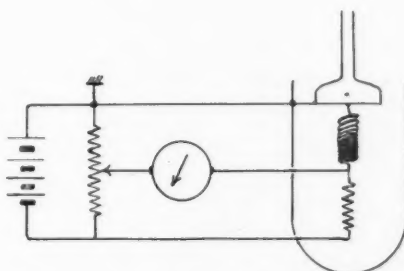


FIG. 37. — Schéma de principe du montage d'un ressort de WILDHACK en manomètre.

Un miroir carré de 5 millimètres de côté est découpé dans une lentille plan-convexe de 0,75 D argentée sur sa face plane : il est fixé sur la membrane en trois points, l'un près du centre, les autres au pourtour ; un coussinet de caoutchouc améliore sa fixation. Le tout est monté sur une carcasse qui porte, outre le dispositif manométrique et son miroir, leurs vis de réglage et un second miroir témoin, servant au contrôle.

Un tube de plomb de 32/10^e de millimètres (1/8 d'inch) relie le manomètre au dispositif de

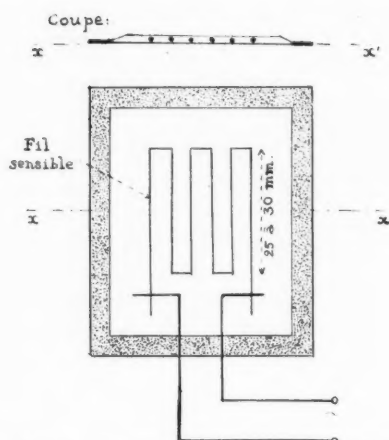


FIG. 38. — Jauge de contrainte, vue de la pièce et coupe (dimensions : 1 cm × 1 cm env.).

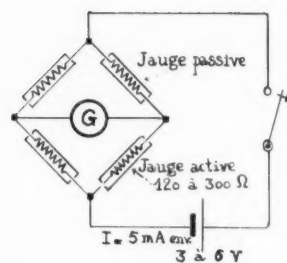


FIG. 39. — Pont de WHEATSTONE simplifié avec jauges de contrainte.

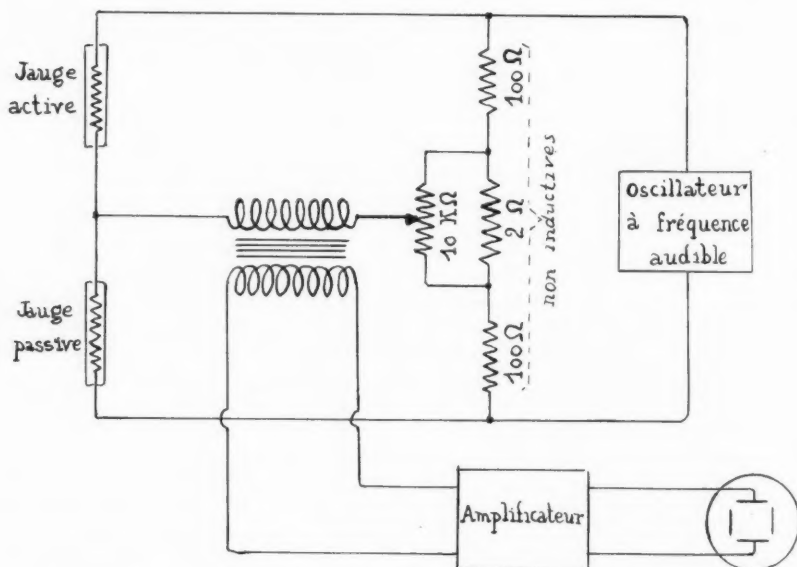


FIG. 40. — Montage des jauges de contrainte dans un pont, alimentation en basse fréquence.

ponction (aiguilles hypodermiques convenables, adaptées par un embout vissé). La longueur préférable pour ce tube conducteur semble être de 18 centimètres. C'est là un appareil très sensible, mais peu maniable, car la liaison entre l'aiguille exploratrice et les organes d'enregistrement est obligatoirement très courte et assez rigide.

C'est pourquoi l'on préfère souvent utiliser des dispositifs électriques, manomètres modulés en haute fréquence ou plutôt *manomètres à jauge de contrainte*. LAMBERT et WOOD (23) ont réalisé un tel dispositif à l'aide d'une membrane en polythène. [Peut-on utiliser des membranes en matière plastique à peu près convenables, actuellement ? (cf. Note IV).] Les jauges de contrainte sont

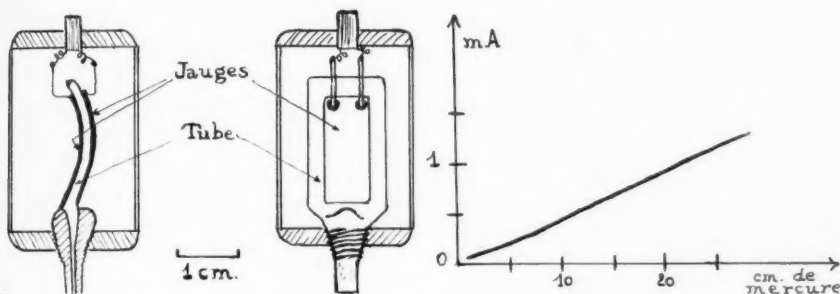


FIG. 41. — Kymographion à jauges de contrainte (B. CIEUTAT — 20 —).

réalisées avec de petits fils en alliages spéciaux (cupro-nickel, du type « advance » ou élinvar fortement écroui, dit isoélectrique) dont la résistance, de 100 à 2.000 ohms, est une fonction linéaire des déformations qu'ils subissent. C'est l'application d'un principe connu de Lord KELVIN, dès 1857. Les fils sont disposés entre deux feuilles de papier ou de plastique. Comme ils sont extrêmement fins, il est possible d'obtenir une sensibilité considérable sous un encombrement réduit. Le montage des jauges de contrainte peut se faire de différentes façons, avec ou sans modulation, mais dans tous les cas, elles doivent être montées finalement dans un pont de WHEATSTONE de manière à éliminer les variations de résistivité dues à des phénomènes parasites, telles que les variations de température (FIG. 38, 39, 40).

Un autre système de mesure électrique qui apparaît encore plus intéressant peut être réalisé à l'aide de petits ressorts à résistance variable, récemment mis au point par W. A. WILDHACK (au National Bureau of Standard, U. S. A.). Lorsqu'on exerce une traction sur une extrémité de ces ressorts, les spires qui sont normalement au contact ne se séparent que l'une après l'autre. Ceci est obtenu par un enroulement spécial du fil sous une tension régulièrement décroissante. Il serait ainsi possible de mesurer des déplacements de l'extrémité utile du ressort de l'ordre du millionième de millimètre, sans qu'il soit encore nécessaire de faire appel à des amplificateurs. La résistance de ces ressorts varie dans des limites sensiblement plus grandes que celle des jauges de contrainte. Leur fixation directe à une membrane manométrique métallique ou leur inclusion

dans des sondes est aisée. Nous avons eu connaissance de dispositifs de ce genre utilisés en physiologie. On peut très facilement établir leur schéma de principe (FIG. 41).

*
* *

Les manomètres modulés en haute fréquence sont d'un emploi courant dans l'industrie. Ils sont depuis longtemps utilisés en physiologie, suivant divers montages. Nous renvoyons au schéma de principe d'un manomètre que nous avons employé (FIG. 7). Il comporte une oscillatrice toute petite que l'on peut placer directement auprès de la prise de tension artérielle. La fréquence de modulation est de l'ordre de 400.000.000 de périodes par seconde (400 MHz). Il peut fonctionner soit en « grid-dip » sur le courant de grille (les variations de l'intensité de grille sont dues aux variations d'absorption suivant la position de la membrane du manomètre), soit en pont de capacité sur une boucle (le courant de haute fréquence dans la boucle est de l'ordre de 50 mA), soit enfin en agissant sur l'accord d'un circuit discriminateur.

Parmi les mesures manométriques qui portent sur le sang, il faut signaler l'étude de la *pression veineuse*. Le dispositif manométrique ne se différencie pas essentiellement de celui qui s'applique à la mesure de la tension artérielle, si ce n'est par une plus grande sensibilité : la pression veineuse est en effet de l'ordre de quelques centimètres d'eau. Il ne semble pas que l'enregistrement de la pression veineuse au cours de l'anesthésie ait suscité un grand intérêt.

Signalons aussi que des dispositifs de manomètres enregistreurs peuvent être montés pour étudier la pression du liquide céphalo-rachidien : ils ont été employés notamment au Centre d'études de Biologie Aéronautique à Paris (P^r GRANDPIERRE, communication personnelle).

LA PLETHYSMOGRAPHIE, qui permet d'apprécier les variations de volume d'un segment du corps, n'a encore trouvé que peu d'applications cliniques effectives. Pourtant, la mesure des variations de volume pourrait permettre de dépister la constitution d'un œdème tissulaire, d'étudier et d'enregistrer les déplacements des liquides extra-cellulaires entre le plasma circulant et les espaces interstitiels. Les variations de cet équilibre donneraient des renseignements utiles sur l'état circulatoire du sujet. De toutes façons, une extension de ce mode d'exploration s'appliquerait plutôt à la surveillance post-opératoire qu'à l'anesthésie proprement dite.

Les premières observations ont été faites en enfermant dans une enceinte, liquide en général, une partie du corps, la main par exemple ; on enregistrait les variations de volume transmises par le liquide. Dans ces conditions, un dispositif peu amorti laisse percevoir un pouls capillaire ce qui présente peu d'intérêt. Avec un amortissement convenable, les variations lentes de volume qui sont intéressantes sont seules transmises.

La pléthysmographie sur l'homme n'est plus pratiquée à l'heure actuelle qu'à l'aide de dispositifs électroniques mesurant les variations de l'impédance des tissus, fonction de leurs variations de volume (FIG. 4 et 42). Les mesures peuvent être faites sur un segment de doigt enserré par deux électrodes circulaires, c'est là un dispositif simple et pratique. En fait la pléthysmographie par mesure d'impédance a été surtout appliquée à l'enregistrement du pouls ou à l'étude des varia-

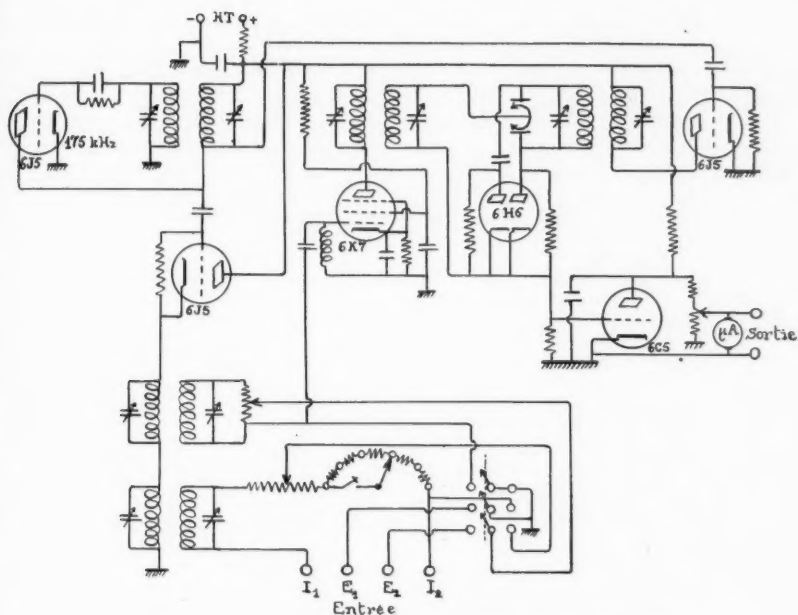


FIG. 42. — Schéma du pléthysmographe de NYBOER, DU BOIS et NIMS
(d'après Jan NYBOER — 24 —).

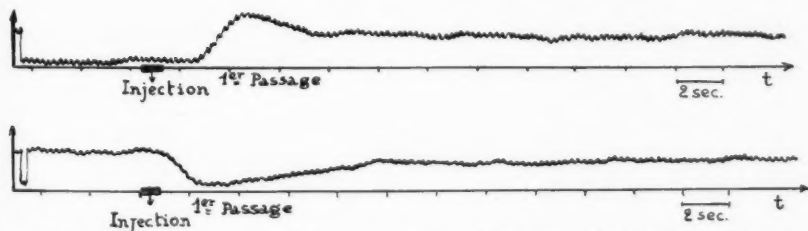


FIG. 43. — Variations apportées sur le pléthysmogramme par le passage de solutions anisotoniques :
en haut : injection intra-veineuse de 0,3 cm³ de solution hypertonique de NaCl à 10 %.
en bas : injection de 2 cm³ de solution hypotonique de sucrose à 5 %.
(D'après Jan NYBOER — 24 —).

tions de la concentration électrolytique du plasma. En effet, un tracé obtenu par un tel dispositif accuse par une dénivellation nette le premier passage dans la région explorée d'une solution hypo ou hyper-tonique injectée au sujet (FIG. 43). Dans le même ordre d'idées, on peut citer les mesures d'impédance cutanée qui traduisent les modifications physico-chimiques de l'état de la peau. Mais c'est là encore une technique délicate et il faut tenir compte d'une série de réflexes vasomoteurs qui peuvent modifier complètement les phénomènes. Nous donnons le schéma du dispositif employé par GOUGEROT (25) pour les mesures d'impédance cutanée (FIG. 44). Les électrodes employées par cet auteur sont les électrodes de BARNETT (FIG. 45) particulièrement intéressantes parce qu'elles permettent de séparer les plans profonds de la surface de contact.

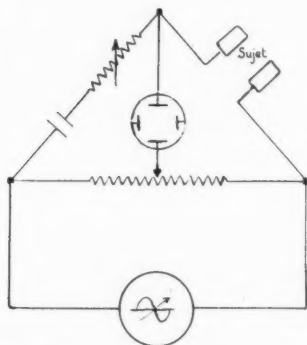


FIG. 44. — Pont d'Impédance. (GOUGEROT — 25 —).
L'alimentation est faite par une oscillatrice à fréquence variable. L'appareil de zéro est un oscillographe cathodique.

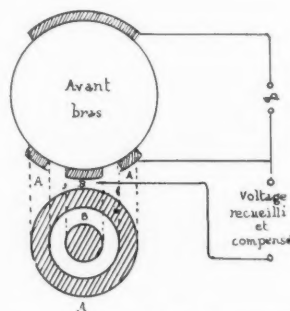


FIG. 45. — Électrodes de BARNETT.
(D'après GOUGEROT — 25 —).

L'application la plus profitable de la pléthysmographie par mesure d'impédance dans le domaine qui nous intéresse, nous semble la suivante : les électrodes de BARNETT pourraient être reliées à deux montages dont l'un modifié par un filtre passe-haut assurerait l'enregistrement de la fréquence du pouls tandis que le second filtré en passe-bas renseignerait sur l'état d'imbibition des tissus et sur la concentration électrolytique des liquides. La fréquence optima du générateur de courant alternatif ne semble pas être très élevée. GOUGEROT a fait de nombreuses mesures avec des fréquences de l'ordre de l'Hertz et il a monté sur 50 Hz. un dispositif qui marche fort bien. Il semble donc que des appareillages très simples, montés directement sur le secteur comme source alternative, soient capables, une fois mis au point, de nous donner les renseignements recherchés, sans recourir à des complications de montage.

* * *

PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES RESPIRATOIRES

On peut réaliser de nombreux enregistrements des phénomènes ventilatoires, ce sont la pneumographie externe, la spirographie, l'anémographie, etc...

La *ventilation* assure le renouvellement de l'air dans les poumons. Le procédé correct d'étude de ce phénomène est la *spirographie* ou enregistrement des variations du volume de l'air respiratoire. La courbe spirographique (FIG. 46) est facile

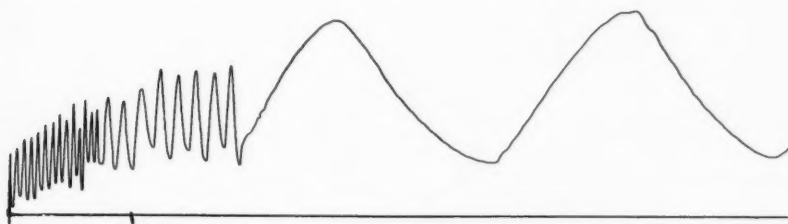


FIG. 46. — Spirogramme normal enregistré selon les vitesses indiquées : 3 cm/min. à gauche, 10 cm/min. pour la partie intermédiaire et 4 cm./sec. à droite. L'aspect est très différent.

à interpréter à partir de sa fréquence (Rythme respiratoire) et de son amplitude (air courant). Mais ce qui compte, en fait, c'est la mesure de la ventilation, c'est-à-dire la quantité d'air qui traverse les voies aériennes dans l'unité de temps. Normalement cette ventilation est de l'ordre de 8 l/min. Chez un sujet normal, on considère qu'il faut généralement 20 à 30 litres d'air ventilé pour permettre la consommation d'un litre d'oxygène. On définit ainsi un rapport ou équivalent respiratoire dont la valeur doit être comprise entre ces limites. Les enregistrements ont montré que l'équivalent respiratoire diminue au cours de l'anesthésie sous l'influence de l'inhibition des centres.

Il est difficile pourtant, de réaliser, sur un malade anesthésié par mélange gazeux, un enregistrement correct parce que les appareils d'anesthésie présentent toujours quelques fuites sur leur circuit et il en résulte (FIG. 45) des déformations graves des tracés (26). Cette cause d'erreur est d'autant plus regrettable qu'un circuit fermé avec absorbeur de gaz carbonique constitue un excellent oxygénographe : le principe est de LÉON FREDERICQ dont nous reproduisons le dispositif original (FIG. 46). Les enregistrements spirographiques en cours d'anesthésie nous paraissent donc présenter peu d'intérêt, d'autant que la pratique de la respiration artificielle, contrôlée ou assistée se généralise à juste titre.

Mais des études spirographiques et bronchospirographiques de plusieurs auteurs ont montré que la position du sujet influait sensiblement sur les modalités de sa ventilation et même sur celles

de son absorption d'oxygène. Nous avons étudié les modifications de la cinématique thoracique avec notre élève DUTASTA (28) à partir d'examens radiologiques et de contrôles thérapeutiques. Nous résumons ces données dans les schémas radiologiques ci-dessous (FIG. 48). Signalons aussi que la position de la colonne vertébrale n'est pas indifférente : en cas de scoliose notamment, la ventilation assurée par le jeu des côtes est réduite dans la concavité et augmentée dans la convexité, ce qui ne préjuge pas de la consommation locale d'oxygène (29). Au cours des interventions

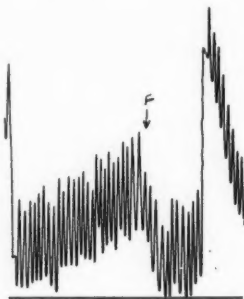


FIG. 47. — Tracé spirométrique avec fuites à partir de la flèche F.

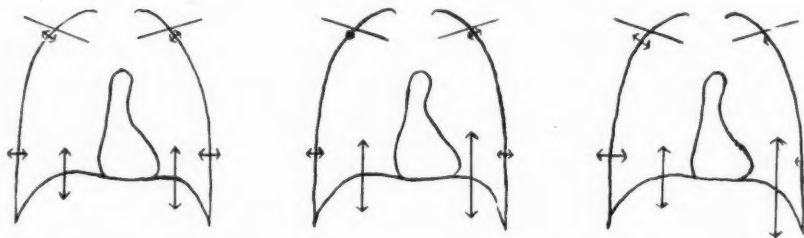


FIG. 48. — Représentation schématique des amplifications thoraciques dans trois positions typiques.

A : debout ;

B : décubitus ventral, sternum appuyé, ventre libre ;

C : décubitus latéral gauche.

(Les flèches indiquent les ampliations : 2 millimètres pour 1 centimètre environ).

il faudra tenir compte de ces notions générales et les interpréter en fonction des modifications mécaniques, des troubles fonctionnels dus à la maladie et aussi des perturbations dues à l'intervention chirurgicale.

D'après les mesures que nous avons faites, une ventilation de 8 litres environ par minute devrait suffire à assurer l'hématose sans éliminer trop de gaz carbonique. Si l'on désire, au contraire, déterminer une acapnie, il faut des valeurs

beaucoup plus élevées. Le contrôle de la ventilation sur l'appareil d'anesthésie pourrait être intéressant comme organe d'un dispositif automatique, à condition que son fonctionnement soit très rigoureusement ajusté.

Nous ne dirons que peu de mots de la *pneumographie externe* : c'est une méthode purement qualitative qui ne peut fixer d'une manière valable que la fréquence respiratoire, et pour cela un fréquence-mètre analogue à ceux que nous avons décrits pour l'enregistrement de la fréquence du pouls serait bien préférable à une inscription directe.

* * *

L'*anémographie* est la mesure de la vitesse du courant gazeux respiratoire (on emploie aussi dans le même sens les mots débit-métrie respiratoire, anapno-

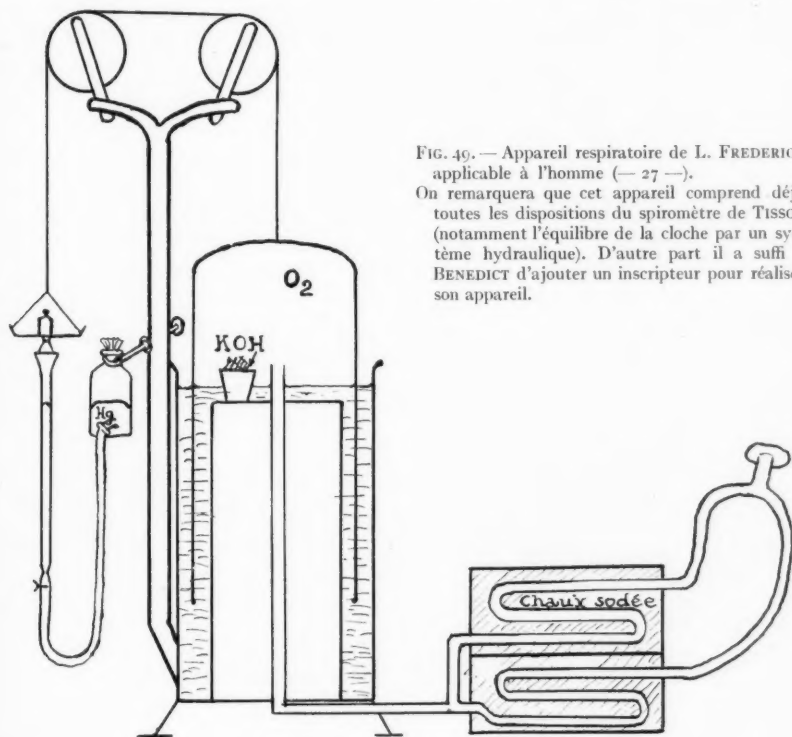


FIG. 49. — Appareil respiratoire de L. FREDERICQ applicable à l'homme (— 27 —).

On remarquera que cet appareil comprend déjà toutes les dispositions du spiromètre de TISSOT (notamment l'équilibre de la cloche par un système hydraulique). D'autre part il a suffi à BENEDICT d'ajouter un inscripteur pour réaliser son appareil.

graphie, pneumotachographie, etc...) l'anémogramme est donc la dérivée par rapport au temps du spirogramme.

Un anémomètre (*) a pu être constitué simplement par un couple thermo-électrique placé sur le courant des gaz respiratoires après le masque ; mais ce procédé ne donne que des résultats qualitatifs de peu d'intérêt. Les anémomètres à corde (FIG. 50) sont plus acceptables, mais il n'est pas sûr qu'ils donnent une réponse proportionnelle et il nous paraît certain qu'elle n'est pas fidèle, la condensation oblige à munir les cordes et les fenêtres d'observation d'un dispositif chauffant ; enfin, l'inscription ne peut être qu'optique, ce qui est incompatible avec les conditions de l'anesthésie.

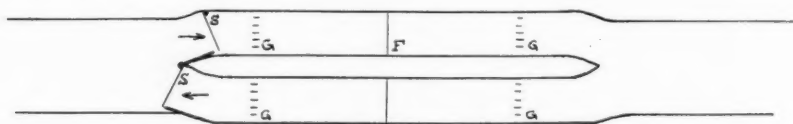


FIG. 50. — Schéma de principe simplifié d'un anémomètre à corde.
S : soupapes, F : fils, G : grilles collimatrices.

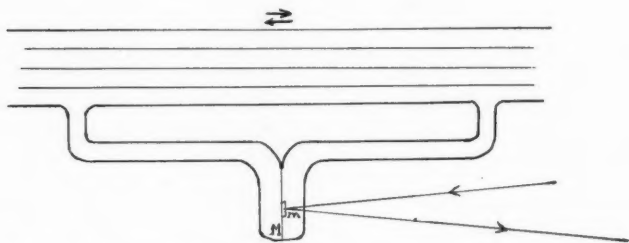


FIG. 51. — Schéma de principe du pneumotachographe de FLEISCH (— 31 —).
M : membrane ; m : miroir.

Les appareils de mesure purement aérodynamiques sont de beaucoup les plus satisfaisants le pneumotachographe de FLEISCH (31) en est un exemple (FIG. 51). L'air ventilé traverse une série de tubes qui rendent son régime d'écoulement laminaire, condition indispensable pour des mesures correctes (32). Il serait intéressant de modifier ce dispositif en remplaçant le jeu de tubes par des grilles collimatrices et le manomètre différentiel à membrane de caoutchouc par un manomètre électrique ou pneumatique (cf. FIG. 35) à membrane métallique. Un tel anémographe pourrait facilement être adapté à un appareil d'anesthésie : ses résistances sont minimes et les pièces mobiles réduites à une simple membrane manométrique reportée loin du malade, en outre c'est un dispositif très robuste. A notre connaissance, l'expérimentation anesthésique n'a pas été faite par cette méthode de choix.

(*) Nous préférons le terme anémomètre parce qu'il est bien connu en physique.

*
* *

Phénomènes électromagnétiques :

Les manifestations électromagnétiques des êtres vivants sont de deux sortes : les uns, propres à la vie, sont des courants d'action d'allure caractéristique pour chaque ordre de cellules, les autres sont de fréquence beaucoup plus grande et se rangent dans la catégorie très générale des phénomènes caloriques : température du corps et rayonnement infra-rouge.

De toutes ces actions électro-magnétiques, seules nous intéressent ici la température du corps et les courants d'action du cœur et de l'encéphale. En effet, les courants d'action musculaires ne présentent pas d'intérêt direct en anesthésie ; pour les courants d'action du nerf phrénique, nous nous bornerons à renvoyer aux travaux de FLEISCH sur ce sujet (33).

*
* *

TEMPÉRATURE

On peut connaître la température soit par des actions électriques, soit par des phénomènes de dilatation. Les thermomètres à dilatation sont moins maniables pour un sujet anesthésié en cours d'intervention, il est toutefois préférable d'étaonner le thermomètre électrique par une mesure comparative préalable avec un thermomètre classique à mercure.

Le couple thermo-électrique est le dispositif classique de thermométrie électrique. Il permet d'utiliser la différence de potentiel qui apparaît normalement à toute discontinuité des conducteurs. C'est ainsi qu'une soudure entre deux métaux différents fait apparaître une dissymétrie électrique qui modifie la trajectoire des électrons animés par l'agitation thermique : il en résulte une différence de potentiel de contact. Mais pour qu'un courant apparaisse, il faut que le circuit ne se referme pas sur une même soudure placée à même température : dans ce cas, les deux forces électromotrices sont égales et de sens contraire, elles s'annulent. Il faut donc utiliser pour l'une des soldures, une source froide à température définie et constante. Dans ces conditions, la différence de potentiel qui apparaît dans le circuit mesure la différence de température entre la source étalon et la source étudiée. Il faut savoir que les forces électromotrices mises en jeu sont faibles, il est donc nécessaire d'utiliser des circuits à faible résistance. Cela ne présentait autrefois pas de difficulté, car les galvanomètres à aimant mobile alors employés sont très peu résistants ; mais ces appareils sont maintenant délaissés (cf. *Première Partie*) et l'on doit utiliser des galvanomètres à cadre mobile, spécialement construits pour ces mesures, dont la résistance interne ne dépasse pas quelques dizaines d'ohms. D'autre part, les couples thermo-électriques se prêtent parfaitement à la mesure de très faibles différences de température mais il est malaisé de les utiliser comme thermomètres proprement dits si l'on désire une précision convenable sur de grands écarts.

Aussi préfère-t-on souvent les *thermomètres à résistance* qui utilisent les variations de résistivité de certains métaux ou alliages en fonction de la température. Ces appareils sont beaucoup plus maniables et libèrent une énergie plus considérable car ils sont alimentés par une source extérieure. On les monte en pont de WHEATSTONE ; il est avantageux d'utiliser du courant alternatif si l'on désire une amplification pour l'enregistrement.

On a réalisé différents modèles de thermomètres électriques pour la mesure de la température centrale ou cutanée, ces appareils se trouvent couramment dans le commerce et nous ne jugeons pas utile d'insister plus longtemps sur ces mesures d'autant que l'enregistrement de la température au cours de l'anesthésie reste d'un intérêt secondaire, sauf pour la surveillance en neuro-chirurgie.

*
* *

ÉLECTROCARDIOGRAPHIE

La technique de l'électrocardiographie est bien connue. Les variations électriques sont recueillies par des électrodes placées sur les membres ou sur le thorax. Une pâte contenant des électrolytes (chlorure de sodium) assure un contact peu résistant entre la peau et le métal. Suivant un procédé qui nous a été indiqué par M. Louis GUGEROT, nous ajoutons un peu de sels biliaires (mouillant superficiel) à la pâte (pâte à l'eau) ou à la gelée (gomme adragante) de contact.

Certains auteurs ont remplacé les électrodes cutanées par des aiguilles sous-cutanées, ce qui peut sembler à première vue commode au cours de l'anesthésie. Mais les effets de polarisation, très irréguliers pour de petites surfaces, sont très gênants : cette technique est à rejeter.

Nous avons décrit (*première partie*) les appareillages d'amplification et d'inscription, qu'il convient d'utiliser et les précautions à prendre pour éviter les parasites. Il faut un amplificateur continu donnant 1 mV/cm au moins et une bande passante de plus de 100 Hz. Certains de ces appareils sont actuellement à inscription à encre directe, soit en cordonnées curvilignes (EDIN, SANDBORN), soit même rectigraphes (PHILIPPS et ELEMA). Il est regrettable que ces appareils ne possèdent très généralement pas d'amplificateurs continus : cela les rend impropres à bien des usages.

Le tracé recueilli dans chaque dérivation est caractérisé par une fréquence qui est celle du pouls, une amplitude variable selon la dérivation et une allure générale de chaque période. Celle-ci montre le déroulement des accidents électriques dans le temps et permet, dans une certaine mesure, d'apprécier les amplitudes relatives du complexe ventriculaire et de l'onde T de dépolarisation. C'est cette allure générale du tracé qui est essentiellement significative et conduit à l'interprétation clinique : elle est étudiée dans les traités spécialisés, nous ne citerons ici que quelques faits en rapport avec l'anesthésie :

Les affections cardiaques ne s'opposent que rarement à une intervention chirurgicale, notamment les blocs de branche ne sont pas une contre-indication opératoire formelle. L'apparition d'une fibrillation au cours de l'intervention est un accident grave : il faut alors mettre en œuvre les procédés pharmaco-dynamiques classiques et avoir recours, si c'est possible, à la défibrillation électrique par ondes rectangulaires. Les dénivellations du segment ST sont à surveiller car elles ont une signification d'anoxie myocardique. Le cyclopropane est particulièrement toxique pour le myocarde.

On peut encore déterminer, à partir de l'ensemble des tracés, la position géométrique de la différence de potentiel qui engendre les courants d'action du cœur ; on la traduit sous forme de vecteur électrique cardiaque. Le calcul graphique donné par EINTHOVEN est long et fastidieux, mais ce calcul peut être fait automatiquement : c'est la vectocardiographie directe (*cf. Note V*). Il est ainsi possible de préciser la participation des différentes régions anatomiques du cœur : notamment une fatigue droite ou gauche apparaît immédiatement par la déformation du vectogramme frontal, respectivement à droite ou à gauche dans un montage correct.

De nombreux enregistrements électrocardiographiques ont été faits au cours d'interventions chirurgicales, il ne semble pas que l'on ait pu tirer grand enseignement de ces tracés. Au cours d'intubations trachéales et d'interventions intrathoraciques et autres, des modifications électrocardiographiques, tachycardie sinusale le plus souvent ont été décrites par différents auteurs. Ces altérations des tracés sont en général transitoires et présentent surtout un intérêt doctrinal. Nous renvoyons à la bibliographie (34-35-36) et discuterons de l'intérêt général des électrocardiogrammes dans la troisième partie en les comparant avec d'autres tracés circulatoires.

* * *

ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'étude des courants d'action du cerveau présente pour l'anesthésiologiste un intérêt considérable. Mais ces courants sont de très faible intensité et il faut, pour les recueillir, un appareillage plus complexe et des précautions plus grandes que pour l'électrocardiographie.

Les électrodes exploratrices sont placées en différents points du crâne : elles peuvent être reliées deux à deux pour un enregistrement bipolaire, ou bien couplées tour à tour avec une électrode indifférente (en général placée au lobe de l'oreille) : cette dernière technique est dite unipolaire. Si l'on veut se protéger efficacement des parasites, il faut adjoindre des électrodes auxiliaires

reliées à une prise de terre excellente. On utilise un amplificateur biologique à plusieurs étages reliés généralement par capacités. La réalisation d'un amplificateur continu donnant le haut gain qui est ici nécessaire serait, semble-t-il, trop délicate. De plus, la forme des ondes encéphalographiques est moins irrégulière, plus proche d'un sinusoïde que celle des ondes cardiographiques, aussi l'introduction de ces capacités de liaisons déforme-t-elle moins les tracés. La fréquence de ces ondes est relativement faible et se prête bien à une inscription directe à l'encre. On a ajouté à l'amplificateur électroencéphalographique différents montages complémentaires : on a voulu faire l'analyse harmonique des ondes à l'aide de filtres à lames vibrantes, par exemple. Mais ces analyses ont été critiquées notamment par COLE, HODGKIN et HUXLEY parce que les ondes cérébrales ne sont pas assimilables à des sinusoïdes. Il n'y a pas lieu d'insister ici sur les techniques d'électroencéphalographie : elles sont bien connues et longuement étudiées dans les ouvrages spécialisés.

Les enregistrements que nous avons passés en revue plus haut étudiaient les réactions du malade et non pas de l'anesthésie elle-même. L'électroencéphalographie, au contraire, traduit très précisément l'état anesthésique du sujet.

Les modifications des ondes cérébrales au cours de l'anesthésie ont été étudiées en premier lieu par GIBBS, GIBBS et LENNOX en 1937. Ces travaux ont été repris à la clinique MAYO par FAULCONER, PENDER et BICKFORD en 1949. Une classification des tracés encéphalographiques recueillis pendant l'anesthésie a été faite par COURTIN, BICKFORD et FAULCONER (37). Nous renvoyons pour la bibliographie et la technique à ce travail. Mais d'autres auteurs (38-39) ont étudié sur le sujet pathologique l'électroencéphalographie lors du sommeil naturel ou anesthésique et au cours du coma. Ils se sont attachés essentiellement à préciser les modifications apportées par les tumeurs cérébrales, l'épilepsie et d'autres encéphalopathies. De nombreux tracés ont été donnés : malheureusement, ces auteurs ne semblent pas s'être préoccupés de façon précise des conditions anesthésiques. Ils ont cherché les modifications fines et les différences entre dérivations sans considérer le niveau d'intensité électrique des ondes cérébrales, notion essentielle, comme nous le verrons. Nous retiendrons simplement de ces études qu'en cas d'encéphalopathie, les tracés sont un peu modifiés par des atténuations locales, par conséquent, l'électroencéphalographie chez ces malades est de mise en œuvre un peu plus difficile. Mais les stades électroencéphalographiques, autant qu'il soit possible de le dire à la lecture du mémoire (35) ne semblent pas sensiblement modifiés.

COURTIN, BICKFORD et FAULCONER ont établi une classification générale des tracés électroencéphalographiques pendant l'anesthésie qui semble d'une portée très générale et dont l'exactitude a été vérifiée par les applications pratiques. Cette classification avait été établie à partir d'une statistique portant sur 45 malades. L'anesthésie a été donnée soit au protoxyde d'azote après prémédication de pentobarbital et de morphine-atropine, soit au pentothal sodique, suivi de protoxyde-éther. Les enregistrements sont faits suivant une dérivation bipolaire fronto-occipitale, avec un étalonnage de 200 μ V/cm et une vitesse de 1,5 cm/sec.

Les auteurs estiment qu'il existe une corrélation étroite entre les tracés obtenus

nus et les notions cliniques de profondeur de l'anesthésie. Ils ont décrit 7 stades électroencéphalographiques de l'anesthésie (FIG. 52) dont nous empruntons à leur travail les éléments de description.

TRACES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DONNES PAR

L'ANESTHESIE GENERALE (— 37 —)

(Protoxyde d'azote - Oxygène - Ether)

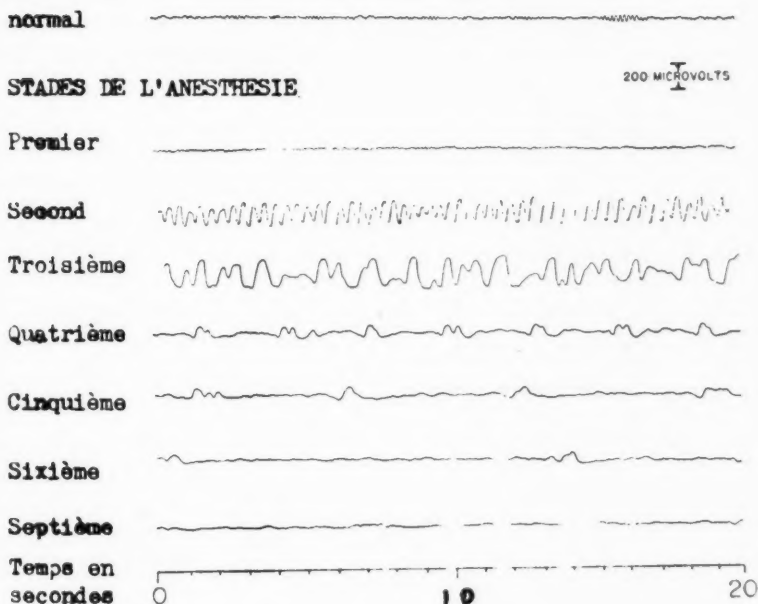


FIG. 52.

1^{er} stade : le tracé est presque plat, les fréquences normales qui existaient avant la perte de conscience ont disparu. On voit parfois des décharges rapides de faible amplitude ($30 \mu V$) et de fréquence comprise entre 20 et 30 Hz. Ce stade cède normalement au bout de 7 minutes environ.

2^e stade : Il apparaît brusquement des décharges *rythmiques* de grande amplitude et de fréquence constante (200 à $300 \mu V$ avec une fréquence moyenne de

2,8 Hz), la forme de l'onde est à peu près pure. Ce stade dure rarement plus d'une minute.

3^e stade : le tracé prend un aspect *complexe*, le changement est dû à l'apparition de basses fréquences prédominantes avec quelques composantes rapides. Certaines ondes ont une amplitude bien moindre que sur le second tracé, tandis que quelques ondes rapides ont invariablement une amplitude bien supérieure.

4^e stade : ce stade, comme les suivants, est caractérisé par la suppression progressive de l'activité corticale. Ici ce sont de courtes périodes d'inactivité relative (amplitude de moins de 20 μ V), ces intervalles de *suppression légère* ne durent pas plus de trois secondes, ils séparent des ondes de haut voltage (150 μ V) de fréquence comprise entre 2 et 4 Hz.

5^e stade : les intervalles de *suppression modérée* ont une durée de 3 à 10 secondes, les ondes qui les séparent sont généralement isolées et d'une amplitude moindre qu'au stade précédent.

6^e stade : les périodes de *suppression importante* durent moins de 10 secondes. Les ondes qui les séparent ont une amplitude de 70 μ V en moyenne, elles sont toujours isolées, on ne voit plus de décharges régulières.

7^e stade : la *suppression totale* est caractérisée par l'absence d'ondes mesurables à l'échelle utilisée ; aucune onde d'activité ne dépasse 20 μ V.

Des tracés de forme intermédiaire apparaissent fréquemment ils ne persistent que peu de temps. Ce n'est pas là une source de difficulté pour l'interprétation des tracés. Ils sont surtout fréquents entre les 2^e et 3^e stades.

Tracés de réveil : pour les anesthésies interrompues au bout d'une heure, les tracés de réveil sont semblables à ceux que l'on observe à la période d'installation. Toutefois le réveil est plus rapide et chaque stade se trouve abrégé. Après des anesthésies plus longues, il existe souvent des divergences entre le tracé encéphalographique et l'état clinique. Le rythme encéphalographique normal réapparaît avant que le sujet soit en mesure de répondre à un stimulus oral ou douloureux. Ces divergences finales n'affectent pas l'utilité de l'électroencéphalographie comme indicateur de la profondeur de l'anesthésie.

Tracés obtenus avec le pentothal comme « starter » : le premier stade est prolongé et modifié : le tracé est fait d'ondes lentes de grande amplitude, avec des fréquences plus grandes en surimpression.

La possibilité d'une telle classification indique que l'anesthésie efface les variations individuelles que l'on remarque normalement sur les électroencépha-

logrammes d'adultes sains. Le premier stade correspond à la perte de conscience avec analgésie, la période d'agitation à la fin du premier stade et au second stade. L'anesthésie chirurgicale légère commence au troisième stade. Le cinquième stade suffit à toute intervention importante demandant un relâchement musculaire total. Le sixième stade est inutilement profond. Le septième stade répond à des cas d'anesthésie compliquée : il est souvent associé à une syncope respiratoire (voir FIG. 67).

La surveillance électroencéphalographique des malades permet donc de connaître à chaque instant la profondeur de l'anesthésie, elle nous paraît particulièrement utile pour le contrôle des malades curarisés. Nous verrons dans la troisième partie qu'elle permet de conduire l'anesthésie automatique.

* *

Dosages chimiques par méthodes physiques.

Les méthodes physiques de dosages chimiques sont en plein développement et tendent à supplanter dans bien des domaines les dosages par réactions chimiques. Tantôt les molécules des corps recherchés ont des propriétés physiques particulières qui permettent leur dosage spécifique, tantôt elles ont des propriétés non spécifiques mais qui varient avec leur concentration dans un milieu, on peut alors les doser après une séparation chimique convenable.

Parmi les propriétés caractéristiques, nous rangerons le *spectre de masse* qui dépend de la masse atomique ou moléculaire des corps, c'est un procédé excellent pour le dosage des petites molécules à l'état gazeux ; et le *spectre d'absorption ou d'émission* qui se situent généralement, pour les substances intéressant l'anesthésiologiste, dans l'infra-rouge. En effet, les dimensions et l'architecture moléculaire de ces corps sont telles qu'ils entrent en résonnance avec les énergies électromagnétiques de ces fréquences.

D'autres méthodes, non sélectives, jouent sur les modifications que les molécules du corps recherché apportent au milieu dans lequel il se trouve : modifications de *résistivité* des solutions électrolytiques, de la *thermo-conduction* des gaz, de la *vitesse de propagation du son*, de la *susceptibilité magnétique*, etc...

* *

MÉTHODES SPÉCIFIQUES

Spectrographie de masse : le spectrographe de masse est l'appareil idéal pour enregistrer des dosages de gaz. Ses inconvénients sont surtout un prix de revient assez important, un encombrement considérable et un réglage un peu délicat.

Le dispositif le plus fréquemment employé pour ces mesures est le spectrographe de NIER (40) qui est dérivé de l'appareil d'ASTON. Il utilise la propriété qu'ont les particules ionisées accélérées de subir dans un champ magnétique une déflexion proportionnelle à leur masse : les particules sont ainsi séparées par ordre de masses. Cette technique a permis l'étude et l'utilisation des isotopes stables que l'on dose ainsi simplement. Les molécules ionisées arrivent sur une électrode où leur courant d'ionisation est recueilli. Un dispositif électrométrique assure l'amplification puis les variations électriques sont traduites soit sur un oscillographe cathodique, soit par un galvanomètre enregistreur.

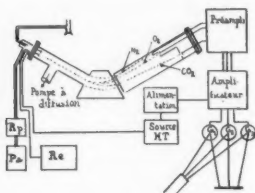


FIG. 53. — Spectrographe de masse de NIER, à trois détecteurs réglés sur les masses 44 (CO_2), 32 (O_2) et 28 (N_2).

Pa : petite pompe d'admission,
Rp : régulateur de pression,
Re : régulateur d'émission.

(D'après R. STACEY et F. A. HITCHCOCK, cités par J. C. LILLY — 42 —).



FIG. 54. — Enregistrement de la composition de l'air respiratoire, au repos.
(R. STACEY — 42 —).

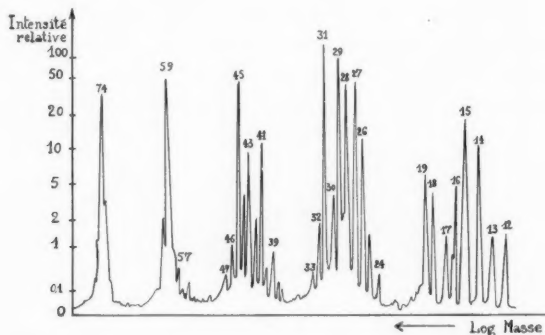


FIG. 55. — Spectrogramme de masse de vapeur d'éther à 4-7 % dans l'air.

On reconnaît la raie primaire de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ à 74. Une raie secondaire correspondant à l'ionisation de la molécule d'éther en $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2^+$ se trouve à 59. A 45, on note une autre raie correspondant à $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ et à 31, C_2H_5 , avec des raies accessoires correspondant à des séries dégradées pour les nombres de masses les plus bas. On retrouve aussi les raies de l'air (32 et 16 : oxygène ; 28 et 14 : azote ; 44 : gaz carbonique, etc....).

Lorsqu'on ne désire qu'un dosage partiel dans un mélange, on utilise plusieurs électrodes qui recueillent séparément chacun des gaz intéressants (FIG. 53). On obtient ainsi l'inscription permanente du taux de certains gaz : nous donnons en exemple les variations du taux d'oxygène et de gaz carbonique dans l'air respiratoire, enregistrées par ce procédé (FIG. 54).

Le spectre complet d'un mélange est reçu avec une électrode : un balayage du faisceau de particules les fait défiler successivement selon leurs masses. Le courant d'ionisation est ensuite amplifié et projeté avec un balayage synchrone sur l'écran d'un oscillographe cathodique. Une caméra réalise l'enregistrement permanent des variations de composition du mélange gazeux. Nous donnons le spectrogramme de masse d'un mélange de vapeur d'éther dans l'air (FIG. 55). On y remarque le spectrogramme de l'oxygène, celui de l'azote et celui des diverses particules issues de la molécule d'éther. En effet, l'ionisation dissocie les molécules complexes en particules plus petites, il en résulte des tracés parfois difficiles à interpréter.

Spectrographie lumineuse et infra-rouge : on peut encore doser les corps d'après leur spectre en infra-rouge, pour les grosses molécules, ou en visible pour les molécules plus petites. Certains gaz, comme l'azote, peuvent être caractérisés par leur *spectre d'émission*. Le gaz est raréfié, comme pour la spectrographie de masse, et excité par une source de haute tension. Un filtre élimine les longueurs d'ondes correspondant à des gaz étrangers. Une cellule photo-électrique mesure l'intensité lumineuse et permet donc le dosage du gaz recherché (fig. 56).

Dans un *spectre d'absorption* l'énergie d'une bande est généralement trop faible pour être utilisée directement. Il faut donc avoir recours à un artifice de filtre complémentaire : l'absorption du gaz recherché est superposée à celle d'un étalon de même nature.

Cet appareil a été construit en France par LUFT et OSSIFOVITCH (14) à l'Office National d'Études et de Recherches Aéronautiques (O. N. E. R. A.) pour l'étude des gaz de combustion des moteurs d'avions. Il a été appliqué, en physiologie, au dosage du gaz carbonique. Cet appareil, que l'on trouve dans le commerce, est sensible et robuste. Mais les dispositifs optiques étant en fluorine, il faut, avant toute analyse, dessécher le gaz (FIG. 57).

L'intérêt de cette méthode, est que toutes les substances anesthésiques présentent des bandes d'absorption en infra-rouge, il serait donc possible de les doser directement sur le circuit anesthésique. On pourrait encore appliquer cette méthode au dosage transcutané de ces substances *in vivo*, par un procédé un peu analogue à celui de l'oxymétrie dont nous allons parler. De telles recherches n'ont pas été entreprises à notre connaissance. Elles pourraient présenter un intérêt réel pour la surveillance de l'absorption et de l'élimination de ces drogues.

*
* *

Le dosage de l'oxygène dans le sang connu, d'une manière générale sous le nom d'*oxymétrie* ou parfois d'anoxymétrie, se fait souvent par cette méthode de

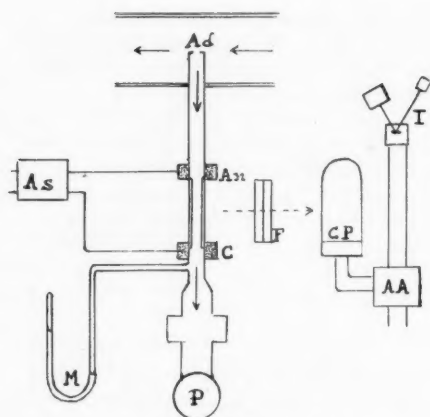


FIG. 56. — Schéma de principe du doseur d'azote de RALEIGH.
(BAIRD Associate, Cambridge, Mass.).
(J. E. EDWARDS — 42 —).

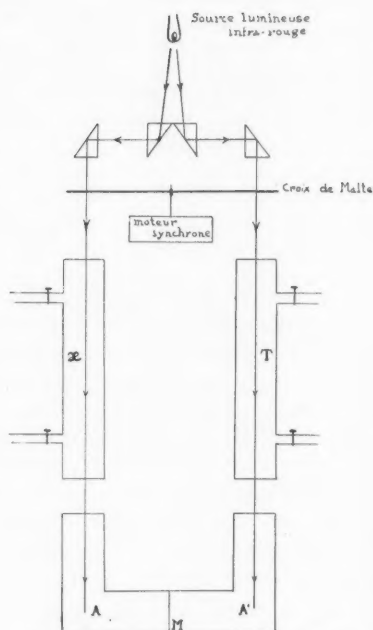


FIG. 57. — Doseur de gaz par la méthode des spectres complémentaires.

(LUFT et OSSIPOVITCH — O. N. E. R. A.).

La lumière est divisée en deux faisceaux égaux par un jeu de prismes, puis modulée par une croix de Malte. Elle traverse ensuite les éprouvettes de dosage x et T et enfin les récepteurs A et A' . Les récepteurs sont remplis du gaz à doser pur et à la même pression. Ils n'absorbent l'énergie que sur les bandes d'absorption de ce gaz. Si le témoin T et l'éprouvette x contenant le gaz à doser en referment la même concentration, l'absorption est identique et l'énergie infra-rouge produit des pulsions symétriques sur la membrane du manomètre M . Si, au contraire les concentrations sont différentes de part et d'autre, les pulsions sont asymétriques et les déplacements de la membrane permettent le dosage du gaz. Les déplacements de la membrane sont repris et amplifiés par un système à H. F., non figuré sur le schéma.

spectrométrie. Le dosage est effectué sur les bandes d'absorption des composés de l'hémoglobine, la technique est dérivée du procédé spectroscopique d'HENOCQUE. Nous renvoyons pour la bibliographie au travail important de MILLIKAN qui a vulgarisé la méthode (43).

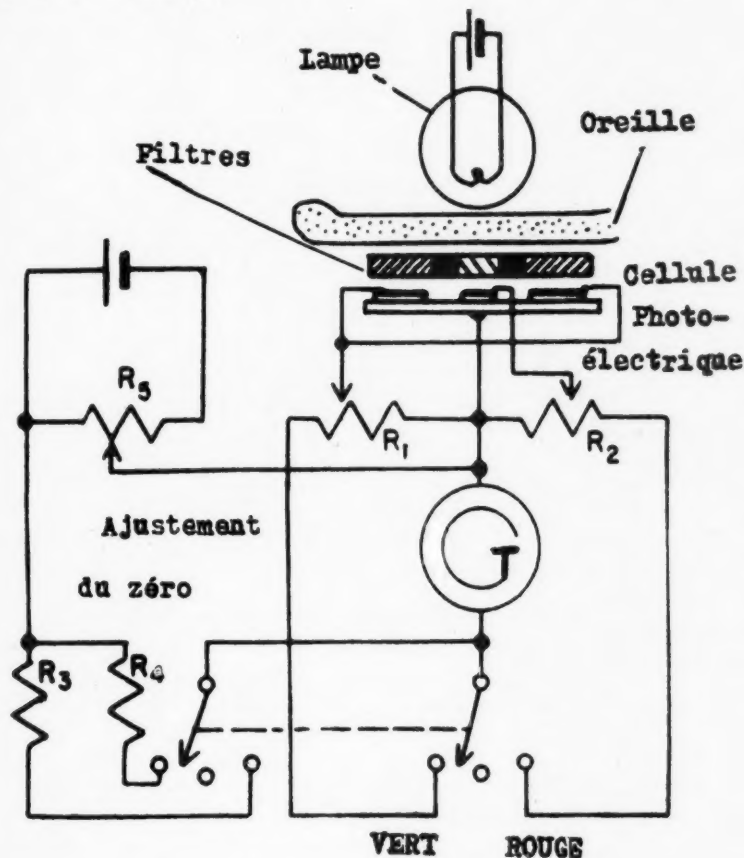


FIG. 58. — Schéma de principe de l'appareil de MILLIKAN.

Il s'agit de mesurer la saturation oxyhémoglobinée du sang, c'est-à-dire le rapport de l'oxyhémoglobine à la quantité totale d'hémoglobine présente dans le sang. C'est ce rapport qui est caractéristique de l'état d'hématose. Pour que la mesure

ait une signification physiologique précise, elle doit porter sur du sang artériel. Pour cela, on utilise généralement du sang capillaire artérialisé par chauffage de tissus de faible métabolisme (lobe de l'oreille ou peau du front). La mesure peut être faite soit par transmission, soit par réflexion. De toutes façons, on utilise le fait que l'hémoglobine réduite et l'oxyhémoglobine ont le même pouvoir absorbant en infra-rouge, tandis qu'en lumière rouge l'hémoglobine réduite est très absorbante et l'oxy-hémoglobine l'est peu.

L'appareil primitif de MILLIKAN utilisait un filtre vert et non infra-rouge, d'où le terme de circuit vert qui est utilisé par les constructeurs pour désigner le circuit mesurant l'absorption en infra-rouge. En réalité, la transmission de la peau et des tissus est négligeable en vert et les mesures « vertes » étaient faites en infra-rouge. Nous reproduisons un schéma original emprunté à MILLIKAN où les circuits sont marqués en vert et en rouge (FIG. 58).

L'oxymètre se présente donc comme un petit photomètre simplifié et portable utilisable pour les dosages transcutanés. Les cellules photoélectriques utilisées sont en général des cellules à couche d'arrêt, leur défaut est de n'être ni très stables, ni très fidèles. Un autre défaut de l'appareil est la difficulté de son étalonnage : Il est nécessaire de l'étalonner en place et tout déplacement du dispositif est une source d'artefacts importants (FIG. 59). En outre, il serait correct d'amener le sujet à un état de saturation oxyhémoglobinée connue pour que l'on puisse ajuster une échelle sur les déplacements du spot. Généralement, on procède en ajustant le 100 % après suroxygénation du sujet : les sujets normauxaturent à 100 % lorsqu'ils respirent de l'oxygène pur ; d'une façon moins précise, leur saturation est de l'ordre de 97 % lorsqu'ils respirent de l'air. Il n'en est pas de même au cours de certaines maladies dites cyanogènes. Citons les cyanoses congénitales, certains cas de tuberculose pulmonaire grave et beaucoup plus fréquemment les affections pyogènes : abcès du poumon, maladie d'OSLER, suppurations intestinales, etc... P. P. LÉVY (44). Dans ces cas les sujets neaturent jamais à 100 % et un étalonnage correct de l'appareil est délicat sans dosage chimique préalable de la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel.

Enfin, dernier défaut de cet appareil, le dispositif est peu sensible. Il est difficile d'amplifier le courant des cellules à couche d'arrêt ; mais on peut tourner la difficulté en employant une modulation du courant des cellules par un vibreur. L'amplification électronique permet alors une inscription convenable. Un autre dispositif utilisé notamment par le P^r GRANDPIERRE, au Centre d'Études et de Biologie Aéronautique (C. E. B. A.), est formé d'une double cellule photoélectrique placée en différentielle sur le spot du galvanomètre de mesure. C'est par cette méthode qu'ont été enregistrés au C. E. B. A. les tracés que nous donnons en exemple (FIG. 59, 60, 61).

Quelle que soit la difficulté d'une utilisation correcte, cette méthode permet une surveillance précieuse de l'hématose au cours de l'anesthésie. Le tracé de la

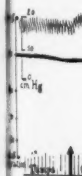


FIG. 60. —

figure 60 montre l'effet d'une anoxie expérimentale très brève. L'animal respire brusquement un mélange gazeux à 2 % d'oxygène : au bout de quelques secondes, on enregistre la chute de la saturation oxyhémoglobinée tandis que la tension artérielle mesurée par un kymographion à « gauge de contrainte » ne varie sensiblement pas. En effet, l'élimination du CO_2 étant normale ou même augmentée, il n'apparaît aucun signe circulatoire alarmant. Cet enregistrement est particulièrement instructif pour les anesthésiologistes il montre combien peuvent

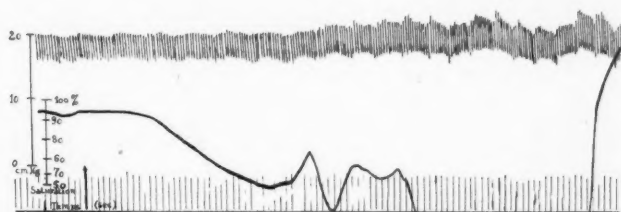


FIG. 59. — Artefacts dans le dosage de la saturation oxyhémoglobinée par l'appareil de MILLIKAN. La pièce d'oreille s'étant déplacée, le tracé n'est plus stable. En haut : enregistrement de la tension artérielle.

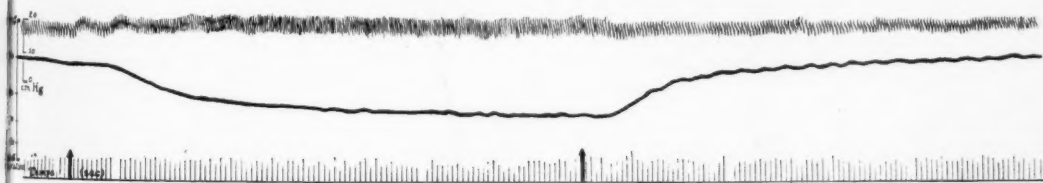


FIG. 60. — Variations de la saturation oxyhémoglobinée et de la tension artérielle au cours d'une anoxie expérimentale (2 % d' O_2), enregistrées avec un appareil de MILLIKAN et un kymographion à jauges de contrainte.

être insidieuses les anoxies que seules révèlent cliniquement une hyperventilation difficile à apprécier sous anesthésie et une légère tachycardie. Une autre figure (FIG. 61) montre l'action chez l'homme d'une apnée sur la saturation oxyhémoglobinée.

Nous espérons que la connaissance exacte des artefacts que peut entraîner une application incorrecte de cette méthode aidera les anesthésiologistes à pratiquer utilement l'oxymétrie per-opératoire. Notons qu'elle peut s'appliquer aussi au dosage *in vitro* du sang circulant dans des sondes transparentes. Il est possible que la nécessité : de faire des mesures de tension artérielle et de saturation oxyhémoglobinée correctes conduise les anesthésiologistes à pratiquer systématique-

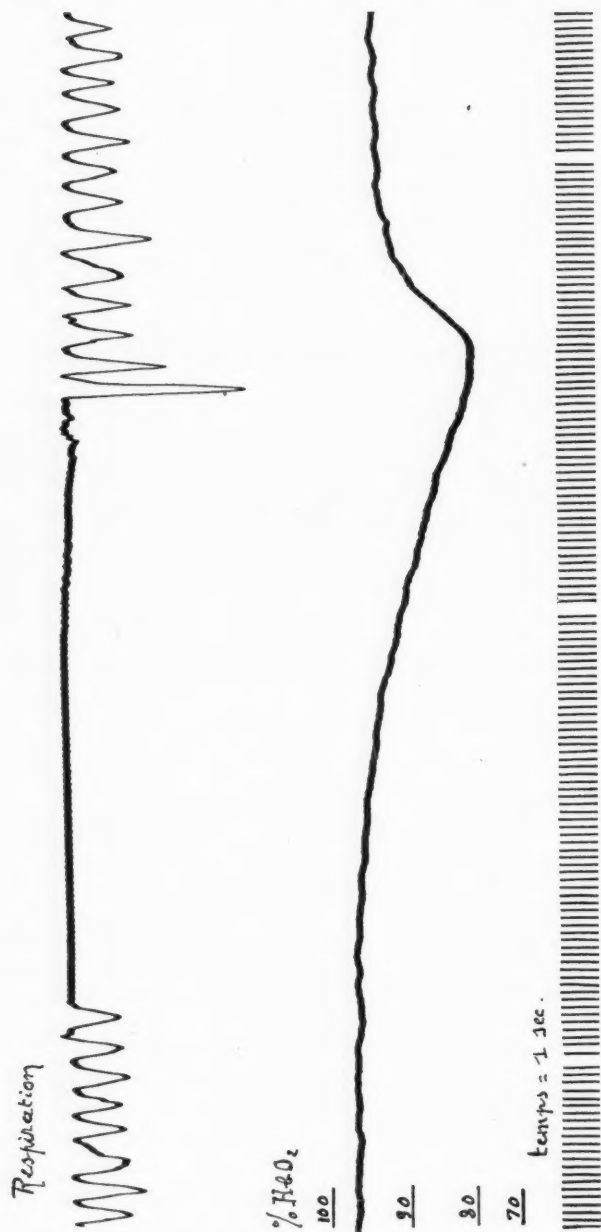


FIG. 6r. — Variation de la saturation oxyhémoglobinée au cours d'une apnée.

ment une dénudation d'artère pour placer les dispositifs de façon stable. Les mesures et les tracés seraient alors exempts des artefacts inhérents à toute méthode transcutanée. Il nous semble que, dans bien des cas, notamment pour le contrôle d'une anesthésie ou d'une ranimation automatique, l'enregistrement direct sur une artère dénudée soit la méthode de choix.

* * *

MÉTHODES NON SPÉCIFIQUES

Solutions électrolytiques.

Les variations de résistivité des solutions électrolytiques ont été étudiées à l'aide de différents appareils (brevet KUHLMANN et brevet CHIROL, en France). Nous prendrons pour type de description le dosage du gaz carbonique par la technique de FENN. Des électrodes de platine sont plongées dans une solution de baryte 0,0066 Molaire dont on mesure la résistivité. Cet appareil est extrêmement sensible et permet de doser 0,04 mm³ de gaz carbonique. L'appareil de FENN a été appliqué à l'étude de la respiration des insectes. L'appareil industriel de CHIROL est employé pour le dosage de l'oxyde de carbone après transformation chimique en CO₂, le dosage étant fait par un procédé analogue : c'est-à-dire la sensibilité de la méthode. Il existe dans le commerce des appareils (MECT) permettant de doser tous les gaz relativement solubles, mais les variations de résistivité ne sont pas spécifiques d'un type de molécules, il faut donc filtrer l'air recueilli sur des absorbeurs chimiques de façon qu'il n'arrive, à la cellule de dosage, que le gaz recherché.

Notons aussi au passage que les solutions électrolytiques permettent de mesurer par dispositif potentiométrique de tout petits déplacements nous avons utilisé cette méthode simple, elle est classique en électronique pour l'étude des lentilles électrostatiques (14).

Les solutions électrolytiques présentent d'autres propriétés importantes : ce sont les *potentiels de contact* entre solutions. Un choix d'électrodes convenables permet de mesurer des potentiels relativement spécifiques qui dépendent de la concentration ionique du corps dans le milieu. C'est ainsi qu'avec une électrode d'hydrogène on peut déterminer la concentration en ions hydrogène qui est exprimée directement par le pH (la différence de potentiel est proportionnelle à $-\log H^+ = \text{pH}$, suivant la notation de SORESENSEN). On peut aussi mesurer le potentiel d'oxydo-réduction qui est le cologarithme de la concentration en H₂, c'est le rH. De même, on peut déterminer le pCO₂ etc... Nous renvoyons pour la théorie et la technique des mesures aux traités de Physico-Chimie Médicale.

La plus intéressante de ces mesures est assurément le pH que l'on arrive à déterminer *in vivo*. On n'utilise plus actuellement les électrodes à hydrogène dans les montages biologiques, si ce n'est très exceptionnellement pour l'étalonnage des appareils. Une électrode au calomel sert de potentiel de référence et une électrode de verre explore le potentiel d'hydrogène. Ces électrodes peuvent être adaptées à la détermination physiologique continue du pH.

D'excellents modèles ont été fabriqués par la firme RADIOMETER de Copenhague. Le dispositif de mesure est un montage électrométrique dont la lampe électromètre est alimentée sur pile (FIG. 62). L'étude du pH *in vivo* a été faite par différents auteurs, notamment par ROSSIER (45) Mais le sang est une solution fortement tamponnée et les variations du pH *in vivo* sont faibles.

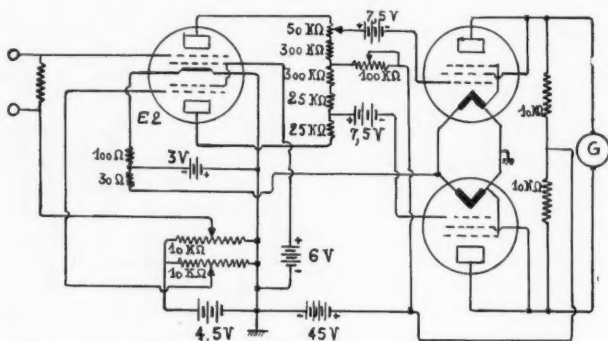


FIG. 62. — Amplificateur électrométrique convenant à la mesure du PH.
E₂ : lampe électromètre,
: amplificateur « push pull » de puissance.

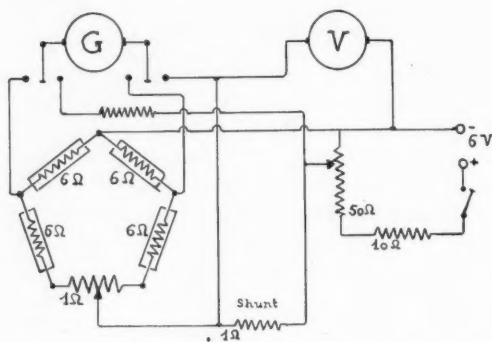


FIG. 63. — Pont de mesure d'un doseur de gaz à Thermo-conduction.
(SADIR CARPENTIER, constr.).

La technique de mesure est par conséquent délicate et les résultats peu significatifs à moins de prendre de grandes précautions qui nous paraissent difficiles au cours de l'anesthésie chirurgicale.

*
* *

Thermo-conduction :

L'équilibre thermique d'un fil chaud dépend de la thermoconduction des gaz qui l'entourent. Cette thermo-conduction varie considérablement selon les gaz considérés. C'est ainsi qu'en prenant pour référence l'air = 100, on a 700 pour l'hydrogène ; 130 pour la vapeur d'eau, 101 pour l'oxygène et 100 pour l'azote. Le gaz carbonique est bien moins bon conducteur et n'a que le coefficient 59. Les dispositifs de dosage par thermo-conduction sont très courants dans l'industrie pour la surveillance de la combustion des foyers. En biologie, ils ont été étudiés par NOYONS sous le nom de diaphéromètre. La thermo-conduction est appliquée au dosage de l'oxygène et du gaz carbonique de l'air après un filtrage chimique convenable (KIPP et ZOENNE *constr.*). Mais en anesthésie la présence de vapeurs difficiles à éliminer par filtrage interdit l'emploi de cet appareil commode en physiologie. Nous donnons le schéma d'un appareil industriel de dosage par thermo-conduction (FIG. 63, SADIR-CARPENTIER *constr.*).

Impédance acoustique.

Les mesures de vitesse de propagation du son permettent le dosage de l'éther dans les mélanges anesthésiques. FAULCONER a étudié ce procédé (46) : il mesure l'impédance acoustique des gaz en se référant à un système témoin. Le dosage se fait par l'ajustement de la longueur de l'enceinte qui contient le gaz éprouvé. On détermine la vitesse de propagation du son dans l'enceinte et on obtient ainsi le dosage du gaz. Il ne semble pas pourtant, que les anesthésiologistes aient abouti à des procédés d'étude très pratiques. On trouvera dans l'article cité une abondante bibliographie sur ce sujet. Mais cette bibliographie est incomplète (pas de spectrographie de masse, pas de dosage par infra-rouge).

Susceptibilité magnétique.

Une autre méthode non spécifique mais qui revêt un intérêt particulier, est le dosage des gaz d'après leur susceptibilité magnétique. En effet, l'oxygène est l'un des rares gaz qui soit nettement paramagnétique.

La susceptibilité de l'oxygène est de $+ 16 \cdot 10^{-8}$ C. G. S. celle de l'air de $+ 3 \cdot 10^{-8}$ C. G. S. et la plupart des autres gaz sont très légèrement diamagnétiques. Par exemple, en prenant la susceptibilité de l'oxygène pour + 100, on a les chiffres suivants :

NO	+ 44
H ₂	— 0,123
He	— 0,057
N ₂	— 0,36
CO	— 0,35
CO ₂	— 0,63
CH ₄	— 0,37
C ₂ H ₆	— 0,82
C ₂ H ₄	— 0,36

Pratiquement, seule la molécule d'oxygène est paramagnétique, pourtant l'ion oxygène est diamagnétique c'est-à-dire que cette molécule est attirée par les pôles d'un aimant. C'est sur cette propriété de l'oxygène bien connue depuis longtemps, qu'est basé l'appareil de PAULING constitué d'un petit équipage mobile en matière plastique placé dans un champ magnétique non uniforme. Cet appareil extrêmement sensible permet de doser le millionième d'atmosphère d'oxygène. Nous en donnons un schéma de réalisation industrielle (FIG. 64).

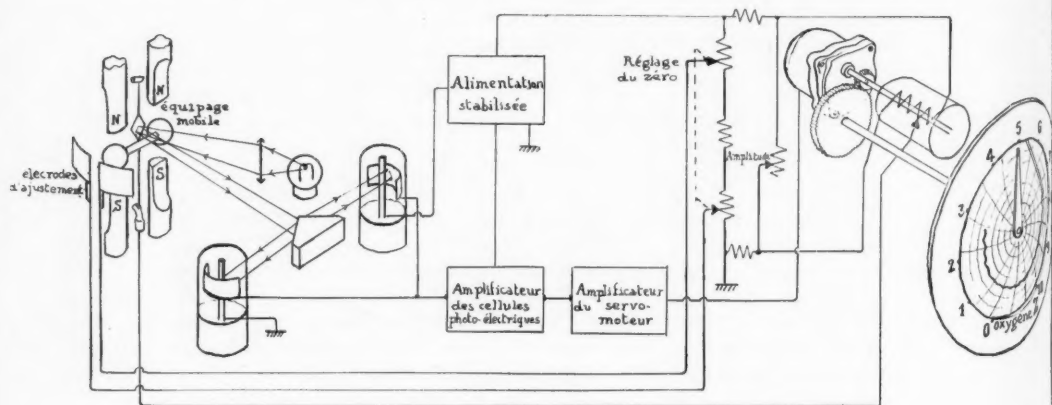


FIG. 64. — Doseur d'oxygène — Réalisation industrielle de l'appareil de PAULING.
(BECKMANN, Pasadena, Cal. U. S. A., constr., modèle G).

De petites boules de matière plastique sont suspendues à un fil de torsion. Un dispositif électrostatique accessoire permet un réglage commode de l'appareil. L'équipage mobile placé entre des pôles d'aimants subit une poussée de la part des gaz qui l'entourent. Sous l'influence de l'attraction magnétique, la pression d'oxygène est plus forte au centre du champ et il s'en suit une dissymétrie qui fait tourner l'équipage. Un miroir permet l'enregistrement par la commande de cellules photo-électriques actionnant un servo-moteur. Un dispositif thermostatique est nécessaire pour assurer une grande sensibilité. Quoiqu'admirablement réalisé, cet appareil est encombrant et délicat. En France LUFT et OSSIPOVITCH ont étudié à l'O. N. E. R. A. un dispositif de dosage d'oxygène en champ magnétique : une modulation imprime des pulsions sur la membrane d'un manomètre enregistreur (dispositif analogue à celui du doseur en infra-rouge : FIG. 57).

Divers.

Notons, pour terminer cette revue, des procédés de dosage par mesure de la constante diélectrique des gaz dans un pont de capacités alimenté par un oscillateur à haute fréquence. Il est possible que l'emploi des ondes centimétriques permette d'atteindre les bandes d'absorption

caractéristiques des gaz qui nous intéressent. On réaliserait alors un procédé du genre spectroscopie en infra-rouge qui serait peut-être commode et sensible. D'autres méthodes ont employé les mesures de densité (barographie) ou encore les mesures d'ionisation produite par une électrode au polonium, ce dernier procédé aurait été employé pour la détection de certains gaz de combat et serait d'une extrême sensibilité mais ce n'est pas une méthode spécifique.

Le procédé de choix pour le dosage des vapeurs anesthésiques nous paraît être à l'heure actuelle la méthode de spectrométrie en infra-rouge et peut-être la spectrographie de masse.



TROISIÈME PARTIE

Intérêt scientifique et clinique de ces investigations : les développements possibles en anesthésiologie.

Le rôle de l'anesthésiologiste est d'assurer aux patients au cours des interventions l'analgésie et la narcose, ici inséparables, et la ranimation. Divers agents, généralement chimiques, parfois pourtant physiques (courants rectangulaires de LEDUC) suppriment simultanément la sensibilité à la douleur et la conscience, c'est-à-dire déterminent l'anesthésie. Dès lors, il est nécessaire pendant l'opération d'apprécier la profondeur de l'anesthésie, de reconnaître les accidents qu'elle peut produire et de compenser rapidement tout déséquilibre grave causé par l'intervention elle-même.

Divers signes cliniques permettent de préciser le degré de l'analgésie et de la narcose : il est classique d'observer la laxité musculaire, l'état de la pupille, les réflexes, etc... Tous les praticiens savent combien de tels signes sont délicats à apprécier et parfois trompeurs. De même les accidents de l'anesthésie se traduisent par des modifications connues de l'état du patient mais les signes cliniques sont dans ce cas tardifs et la syncope se produit souvent sans prémonition nette.

La conduite de l'anesthésie est indissociable des soins de ranimation : outre les incidents et accidents dûs à un dosage incorrect des agents anesthésiques, il y a des chutes de tension par hémorragie, par « shock », les anoxies, les acidoses par rétention de gaz carbonique, etc... Pour les déceler l'anesthésiologiste dispose des mesures cliniques du pouls, de la tension artérielle, il apprécie une cyanose par l'aspect du visage et la couleur du sang, il tient compte aussi du bruit et du rythme de la respiration. Or la plupart de ces investigations cliniques sont subjectives ou bien leur répétition fréquente est fastidieuse. Pourtant une anoxie se développe très rapidement (6 secondes sur les tracés que nous avons rapportés). Une chute de tension par hémorragie ou « shock » peut être très brutale et un surdosage anesthésique peut donner aussi des accidents rapides. C'est alors qu'apparaît tout l'intérêt des enregistrements au cours de l'anesthésie : ils permettent de déceler immédiatement une variation des facteurs cardio-vasculaires, d'évaluer d'une façon précise le niveau de l'hématose, de mesurer exactement la profondeur de l'anesthésie. Pour la doctrine anesthésiologique ils ont précisé des points importants, mais en pratique même, ils ont rendu des services précieux et pourront surtout en rendre lorsque ces méthodes seront plus répandues et plus familières.

* * *

Parmi tous les enregistrements que nous avons cités ou étudiés dans ce rapport, il faut distinguer comme des auxiliaires précieux de l'anesthésiologiste :

l'électroencéphalographie qui fixe avec précision le niveau de l'anesthésie,

la manométrie artérielle qui enregistre la tension artérielle et le pouls, variables significatives du système cardio-vasculaire,

l'oxymétrie qui permet un contrôle efficace de l'oxygénation du sang.

Plus accessoirement, on peut envisager des enregistrements de température (surtout en neuro-chirurgie), des mesures continues du pH sanguin ou de l'œdème tissulaire (pléthysmographie). Des dosages de concentration des agents anesthésiques sont possibles et peuvent, pour certaines recherches présenter un intérêt, mais pour l'anesthésiologie pratique, ces dosages sont inutiles puisque l'électroencéphalographie donne la réponse du système nerveux central à la concentration anesthésique, ce qui est l'essentiel. Les autres enregistrements nous paraissent n'apporter aucune aide à la pratique courante et sont à réserver à l'expérimentation.

L'intérêt de l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme mérite discussion : De nombreux travaux ont été publiés sur ce point (cf. deuxième partie de ce rapport). Ils font supposer deux attitudes bien différentes de la part des expérimentateurs : ou l'électrocardiogramme a été choisi comme seul test de la fonction circulatoire, et il présente alors un certain intérêt, tout comme la sphygmographie externe d'ailleurs ; ou bien l'on en attend des renseignements particuliers sur l'état du myocarde au cours de l'intervention. La première attitude se justifie par un souci de simplicité pour éviter une ponction artérielle, encore que l'on s'exagère beaucoup les inconvénients de ces ponctions ; elles se font d'une manière de plus en plus courante (signalons au passage que les trocars de COURNAND destinés à cet usage peuvent rester en place pendant quelques heures et des sondes de plastique peuvent être laissées longtemps). Mais dans ce cas, nous préférons les inscriptions de sphygmo-pléthysmographie dont la mise en œuvre n'est pas plus difficile ; elles peuvent indiquer directement la valeur de la tension artérielle en centimètres de mercure, des contrôles par la méthode clinique usuelle permettant de corriger la dérive propre à cette méthode externe. La deuxième attitude est beaucoup plus discutable car la signification de l'électrocardiogramme n'est pas quantitativement codifiée : il est nécessaire d'interpréter continuellement le tracé et cette interprétation est délicate et subjective. Les signes d'anoxie, notamment, sont assez discrets (décalage de S. T., etc...). Il peut sembler à première vue que l'électrocardiogramme prenne tout son intérêt en chirurgie endo-thoracique ; pourtant, à thorax ouvert la conductibilité du corps est profondément

perturbée et les tracés per-opératoires ne sont ni stables ni comparables à ceux de la clinique médicale ou même de la physiologie. Une fibrillation, ou des extrasystoles sont nettement visibles sur un sphygmogramme, tandis qu'une baisse ou une hausse de tension artérielle n'apparaissent pas directement sur un électrocardiogramme plus difficile à enregistrer. Peut-être un jour saurons-nous déterminer le débit cardiaque et la tension artérielle à partir du tracé des courants d'action du cœur. Actuellement, il nous semble que l'électrocardiographie est plus couramment employée parce que c'est pour le médecin une technique plus familière.

Une autre méthode nous semble très critiquable, bien qu'elle fut indiquée par MAREY (qui n'ignorait pas ces critiques) : c'est la pneumographie externe. Le tracé n'a qu'une valeur purement indicative, il n'est pas possible de porter un étalonnage de ventilation, il n'est pas possible d'ajuster le pneumographe d'une façon comparable d'un sujet à l'autre. Au surplus, comme nous l'avons vu, le type de la ventilation est grandement influencé chez l'homme par le genre de décubitus. Par conséquent, le tracé pneumographique, quel que soit le perfectionnement de son inscription, ne répond pas aux conditions d'un enregistrement valable de la ventilation. Seule, la fréquence respiratoire est accessible sans conteste par ce procédé. Les mêmes critiques s'appliquent au dispositif de Mc. KENSON (montage analogue au pneumographe externe mais fixé à la vessie d'un appareil d'anesthésie — 47). Le seul procédé simple et correct en l'occurrence est l'anémométrie à l'aide, par exemple, d'un pneumo-tachographe de FLEISCH. C'est une méthode très sensible, perturbant peu les circuits anesthésiques et qui donne une mesure directe et correcte du débit respiratoire. Nous avons dit que ces enregistrements respiratoires semblent présenter peu d'intérêt en anesthésie chirurgicale. Il est possible, par contre que pour l'anesthésie médicale le contrôle de la ventilation soit important car il sera plus difficile d'appliquer systématiquement l'assistance de la respiration. Dans le cas pourtant d'une respiration artificielle de longue durée la mesure de la ventilation pourrait être à l'origine d'un dispositif de contrôle. Pour les longues anesthésies thérapeutiques de l'avenir que nous envisagerons plus loin, il pourra aussi être intéressant de régler simplement le niveau du pH sanguin par une action ventilatoire.

De toutes façons, la pneumographie externe à la MAREY nous paraît insuffisante et même dangereuse. La méthode idéale serait la spiographie dont les mesures sont directement interprétables en unités de ventilation. À défaut, l'anémographie qui donne la dérivée du spiogramme en fonction du temps, par conséquent une fonction connue, est une méthode correcte. On accède ainsi à une notion précise de la ventilation directement mesurable en unités significatives : pour une respiration normale, il faut une ventilation d'environ 8 l/min. Cette notion est alors d'un grand intérêt théorique et d'une importance considérable

en physiologie respiratoire. Elle permet de définir une hyper- ou une hypo-ventilation qui n'est pas forcément une tachy- ou une brady-pnée. Le rythme respiratoire n'est en effet que l'un des éléments de la ventilation dont la mesure est le produit de l'air courant par la fréquence, respiratoire, elle s'exprime en *litres par minute*. Il est facile de réaliser automatiquement cette opération par un système de cliquets intégrateurs (2-6 — FIG. 65).

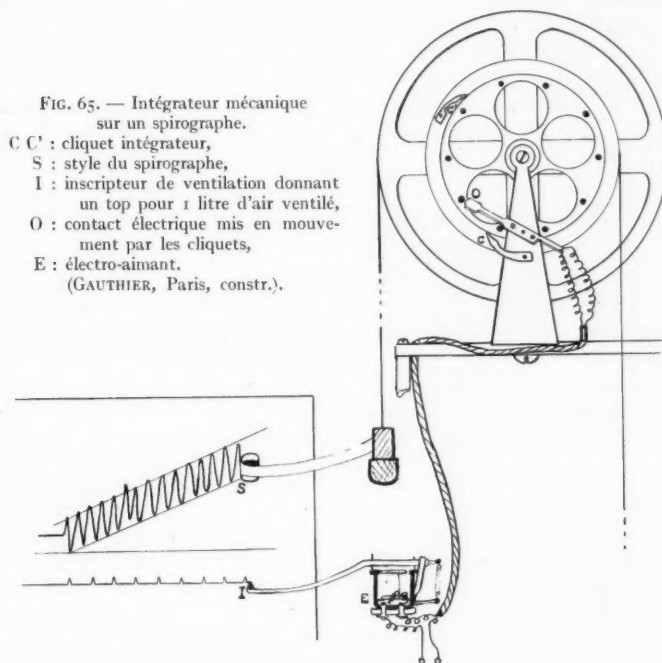


FIG. 65. — Intégrateur mécanique sur un spirographe.

- C C' : cliquet intégrateur,
- S : style du spirographe,
- I : inscripteur de ventilation donnant un top pour 1 litre d'air ventilé,
- O : contact électrique mis en mouvement par les cliquets,
- E : électro-aimant.

(GAUTHIER, Paris, constr.).

* * *

Nous retrouvons une notion analogue dans l'étude de l'activité électrique du cerveau : ce qui compte finalement, ce n'est ni la fréquence, ni l'amplitude des ondes électroencéphalographiques, mais bien le produit — amplitude \times fréquence — que nous appellerons « *niveau électrique du cerveau* » : c'est en fait, le niveau électrique du cerveau qui mesure l'intégrateur de BICKFORD dont nous allons parler plus loin. Nous avons calculé sur les tracés de la clinique MAYO les

niveaux électriques du cerveau. Nous les exprimons en unités d'intensité électrique puisque dimensionnellement, ils peuvent être définis comme produit de la quantité d'électricité moyenne donnant lieu aux ondes électriques, par la fréquence des ondes. En fait, seuls les potentiels à la surface du crâne nous sont connus : il est possible d'admettre, en vertu de loi d'OHM, que ces potentiels sont proportionnels aux quantités d'électricité. Ainsi le produit du potentiel moyen des ondes par leur fréquence multiplié par un coefficient difficile à définir, que nous avons pris très arbitrairement égal à 10^{-4} sec / Ω mesurerait bien le niveau électrique du cerveau, et non pas une énergie il faudrait élever au carré pour retrouver une puissance. En effet, une intensité électrique n'est pas une énergie, mais seulement l'un des facteurs de la mesure d'une énergie (RI^2t). Les tracés enregistrés montrent alors une variation continue de ce niveau avec les stades anesthésiques : à l'état de veille et de repos, ce niveau est assez bas et formé surtout par des ondes de l'ordre de 20 Hz ; il croît avec le début de l'anesthésie à partir de la phase d'excitation, tandis que la fréquence baisse et se stabilise vers 2 Hz puis décroît ensuite graduellement avec la profondeur de la narcose. Un niveau électrique si bas que, sur les tracés actuellement enregistrés, aucune onde n'est plus visible, correspond à une inhibition grave des activités du cerveau. Il nous paraît qu'un niveau électrique absolument nul correspond en fait à une définition très précise de l'état de mort.

Nous avons figuré sur un schéma (FIG. 66) le niveau électrique du cerveau en fonction de la profondeur de l'anesthésie. Il est facile d'obtenir le calcul automatique de ce niveau : c'est ce qu'a réalisé BICKFORD (FIG. 67).

L'appareil comprend un amplificateur symétrique à trois étages, reliés par capacités dont la sortie attaque une pentode 6AG5. La polarisation de la grille d'attaque est réglée au voisinage de la tension de *cut off* (cf. FIG. 18) de manière à bloquer le courant-plaque ce qui fait travailler le tube en détecteur. Les potentiomètres d'écran et d'anode permettent d'ajuster le réglage au point de *cut off*, au contraire le potentiomètre sur la grille d'entrée permet de régler l'amplitude d'admission donc l'étalonnage du courant détecté. Ce courant traverse un microampèremètre (0-1 ma) qui mesure donc le niveau électrique moyen. Le dispositif est complété par un système intégrateur analogue aux dosimètres utilisés par les radiologistes pour mesurer les doses de radiations : le courant détecté charge une capacité de deux μ F jusqu'à ce que la quantité d'électricité passée fasse monter la tension à une valeur telle qu'un multivibrateur *one shot* constitué par une 6SN7 soit débloquent. Le condensateur se décharge pendant que le multivibrateur envoie un coup à travers le thyatron 2D21 servant de relai : *le niveau électrique du cerveau est transformé en une série d'impulsions dont la fréquence est d'autant plus grande que ce niveau est plus élevé*, toutes choses égales d'ailleurs, suivant un mode de transformation que nous avons déjà vu pour la ventilation. La critique que l'on peut faire à ce dispositif est l'absence d'étalonnage précis qui fait que le niveau électrique indiqué par le microampèremètre est gradué en unités arbitraires et variables suivant la position du potentiomètre d'entrée. Malgré la petite difficulté technique que cela peut entraîner, il nous paraîtrait intéressant de laisser à ce micro-ampèremètre un étalonnage fixe,

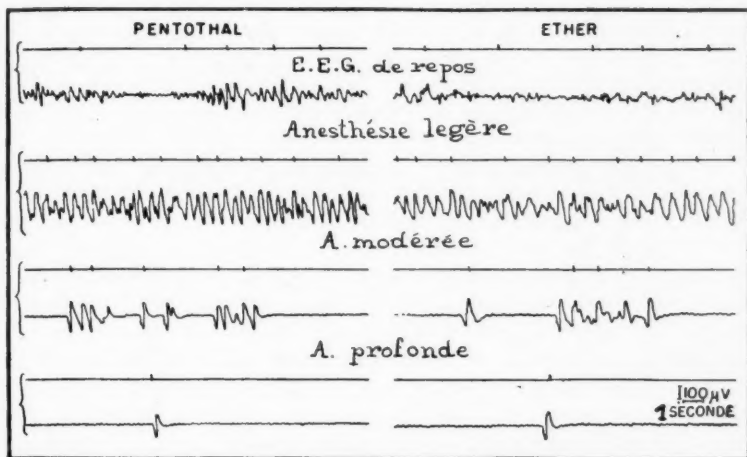


FIG. 66. — Influence de l'anesthésie au pentothal et à l'éther sur l'électro-encéphalogramme et tracés correspondants d'intégration des potentiels. Chaque top du tracé d'intégration produit une pulsion sur le piston de la seringue d'anesthésique. — 48 —.

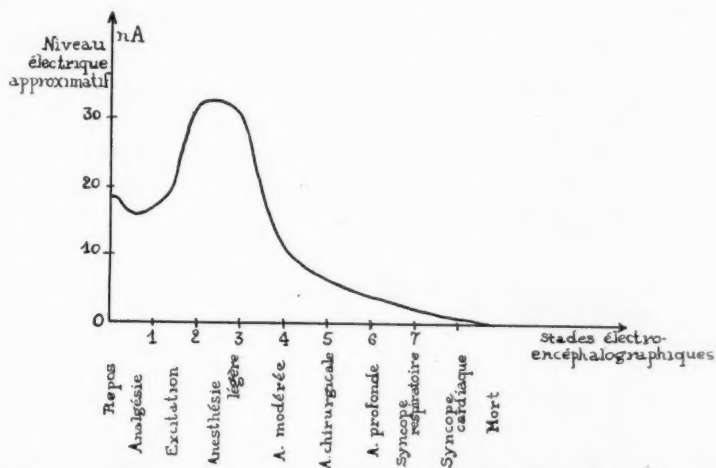


FIG. 67. — Niveau électrique du cerveau en fonction de la profondeur de l'anesthésie. (D'après les chiffres déduits des données de R. G. BICKFORD et traduits en intensité électrique).

quité à faire varier la constante d'intégration du générateur d'impulsion par un réglage de la tension d'amorçage du multivibrateur *one shot* ce qui serait plus simple.

En effet, le réglage de la fréquence des impulsions a une grosse importance, car ce sont elles qui peuvent commander à un servo-moteur capable d'assurer à lui-seul l'entretien de l'anesthésie.

Cet automate est fort simple : les impulsions envoyées sur un relai du type *pas à pas* (un rotary téléphonique, par exemple) sont à nouveau totalisées et font tourner une roue d'une fraction de tour. Il ne reste plus qu'à mettre sur l'axe de cette roue un filetage pour qu'il soit aisé de pousser une pièce guidée. La pièce appuie sur le piston d'une seringue de pentothal par exemple et pousse l'injection d'autant plus rapidement que le niveau électrique du cerveau est plus élevé. Comme la variation de ce niveau est telle que finalement il diminue avec la profondeur de l'anesthésie (FIG. 66), il s'ensuit qu'un réglage convenable de la fréquence des impulsions permet de stabiliser très précisément la narcose au niveau désiré et de l'y maintenir aussi longtemps qu'il sera nécessaire, les apports d'agent anesthésique compensent son élimination. Nous avons rejeté en note la discussion de la stabilité de cet automatisme (Note VI).

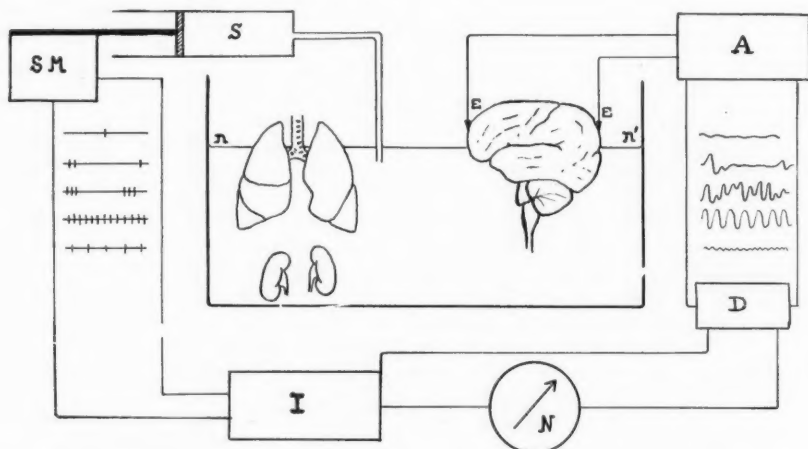


FIG. 68. — Schéma de principe du dispositif à anesthésie automatique de R. G. BICKFORD.

E : électrodes ; A : amplificateur à trois étages ;
D : détecteur ; I : intégrateur ; SM : servo-moteur ;
S : seringue de Pentothal asservie ; N : indicateur de niveau de l'anesthésie ; nn' : niveau d'anesthésie. (Schéma simplifié).

La figure 68 montre les tracés électroencéphalographiques et les impulsions correspondantes de l'intégrateur commandant la seringue de pentothal. Un dispositif du même genre a été réalisé pour l'administration de l'éther. Nous donnons (FIG. 69) un schéma général du fonctionnement de l'appareillage à anesthésie automatique avec le circuit électro-hydraulique qu'il réalise.

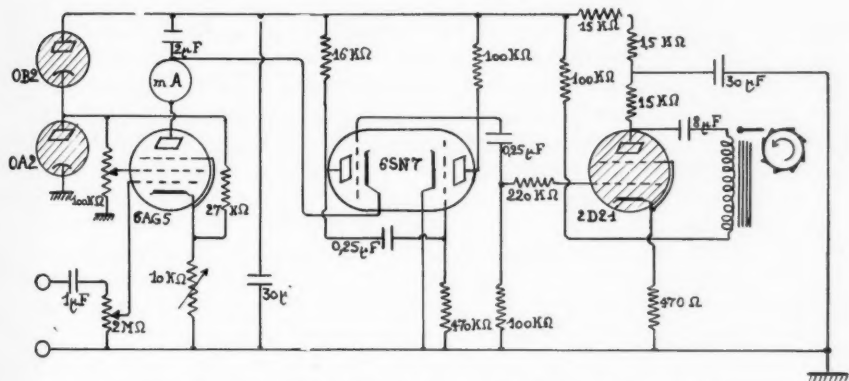


FIG. 69. — Dispositif électronique de l'appareil de R. G. BICKFORD pour l'anesthésie automatique.

C'est un fait particulièrement important que la réussite de cette anesthésie contrôlée automatiquement : outre la portée très générale de la réalisation d'un auto-contrôle extérieur d'une fonction cérébrale qui sort de notre sujet, cela nous montre qu'il est possible d'ajuster l'anesthésie au mieux exactement à la profondeur désirée, comme l'a souligné C. W. MAYO (49). Ce point est aussi intéressant en physiologie (Anesthésie limite-50). Cette technique apporte simplification et sécurité dans l'administration de l'anesthésie avec les agents bien connus, tels que pentothal, éther, protoxyde d'azote, etc., elle permettra d'étendre les indications de la narcose. Plus encore, il sera possible d'employer aisément de nouveaux agents, plus difficiles à manier parce que trop actifs : l'électricité en est un exemple : l'anesthésie électrique, bien contrôlée par l'électroencéphalographie, pourra peut-être devenir une méthode particulièrement maniable, ne fatiguant pas les émonctoires, et que l'on pourra interrompre instantanément. Le gros inconvénient de la narcose électrique est, on le sait, que le seuil de narcose est très rapidement dépassé et qu'il en résulte un effet d'électro-choc, qui est précisément l'inverse du but recherché. Nous renvoyons à un article de DENIER (51) pour sa bibliographie.

Le problème de la ranimation per-opératoire est autrement complexe que ceux que nous venons d'envisager. Plusieurs variables entrent en jeu : le débit cardiaque, la masse sanguine, la ventilation, la saturation oxyhémoglobinée et le taux

de CO_2 du sang artériel essentiellement. Or les deux premières de ces variables sont difficilement accessibles. Il faut donc nous contenter pour les apprécier de mesurer le pouls et la tension artérielle. Il est possible qu'à partir des données du manogramme artériel on puisse arriver à déterminer le débit cardiaque, ou du moins ses variations relatives chez un même sujet : c'est ce qu'a tenté GOMEZ (17). Sans entrer dans des détails, notons que dans un système hydraulique pulsatoire, le travail du cœur donne essentiellement les oscillations du sphygmogramme et que ce travail serait proportionnel, en première approximation, à la fréquence du pouls, lorsque le sphygmogramme reste constant. Par conséquent il nous semble que, là encore, le produit — amplitude X — fréquence — mériterait d'être étudié. Nous avons vu que le calcul automatique de cette opération pouvait se faire aisément par un dispositif électro-mécanique.

Une autre variable importante pour la détermination du système hydraulique cardio-vasculaire est celle de la tension artérielle moyenne. Cette valeur peut être très facilement mesurée sur le manogramme artériel grâce à un filtre passe-bas (produisant électriquement le même effet que le dispositif hydraulique d'étranglement du manomètre de MAREY). La chute de la tension moyenne a toujours une signification grave et mérite compensation par une perfusion accrue. Il serait donc possible de commander le débit de cette perfusion par la pression moyenne grâce à un servo-mécanisme facile à imaginer. C'est ce que nous avons figuré sur un schéma de principe brossant un tableau hâtif du contrôle de la ranimation (FIG. 70).

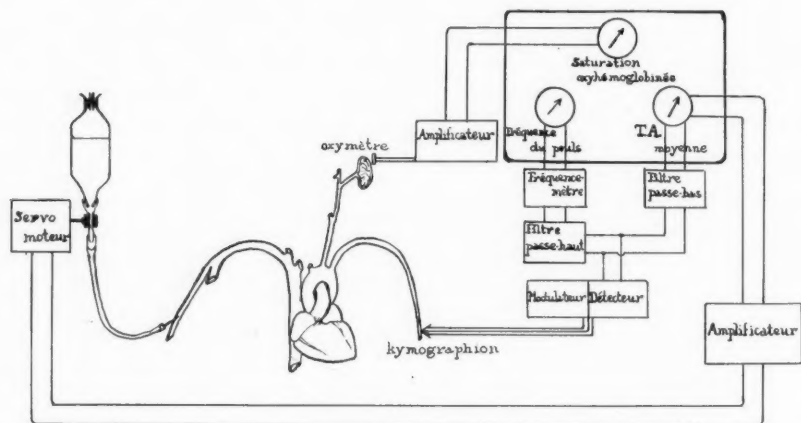


FIG. 70. — Schéma de principe d'un dispositif de contrôle de l'état cardio-vasculaire d'un opéré, avec asservissement de la perfusion, suivant la tension artérielle moyenne (cet ensemble n'a pas été réalisé, mais tous les éléments qui le composent sont simples et bien connus).

Un manomètre artériel permet la mesure de la tension artérielle moyenne, du pouls et de la forme du sphygmogramme ; le tracé peut être pris sur un enregistreur après amplification. Un filtre passe-bas sépare la composante tension artérielle moyenne, permet sa mesure directe, puis son action sur un servo-mécanisme réglant la transfusion. Un filtre passe-haut menant à un fréquence-mètre permet de lire directement la fréquence du pouls. Enfin sur ce schéma, nous avons fait figurer un oxymètre permettant d'enregistrer directement la saturation oxyhémoglobinée.

L'anesthésiologiste qui possédera les tracés continus du niveau électrique du cerveau, de la tension artérielle moyenne, du pouls et de la saturation oxyhémoglobinée avec l'aide de servo-moteurs réglant automatiquement l'introduction de l'anesthésique et de la perfusion, sera à même, nous semble-t-il, de surveiller d'une manière beaucoup plus efficace son opéré. Il pourra prodiguer au mieux tous ses soins aux causes qui perturbent l'hématose et le bon fonctionnement de la ventilation, d'autant qu'une telle réalisation ne se conçoit pas sans un appareil à respiration artificielle perfectionné.

* * *

Nous ne saurions trop insister sur les méfaits de l'anoxémie et sur son rôle primitif dans les accidents de l'anesthésie-ranimation. Les centres nerveux sont très sensibles et l'anoxémie transitoire suivie d'hyperoxygénation produit des phénomènes paradoxaux, comme ceux de l'apnée à l'oxygène. Tous ces phénomènes de l'anoxémie ont été étudiés de près dans les Centres de Recherches de Médecine Aéronautique dans les divers pays du monde.

D'autre part, l'oxygénation normale des tissus est nécessaire à la bonne circulation de l'eau dans l'organisme. L'anoxie produit des échanges d'eau, entre les tissus et le plasma, échanges qui peuvent complètement déséquilibrer la répartition de l'eau. En effet, dans tout phénomène respiratoire, il y a deux phases : une phase anaérobie de transporteur d'hydrogène avec apparition d'électrons qui polarisent les membranes cellulaires, une phase aérobie avec dépolarisation par l'oxygène et retour des membranes cellulaires à leur état antérieur. Ces variations successives de l'état des membranes transforme la cellule vivante en une véritable pompe à eau alternative alimentée par les combustions tissulaires. Ce phénomène de membranes est particulièrement net dans le nerf. Les travaux de COLE sur l'axone géant du poulpe ont montré ces modifications des membranes au moment de la polarisation (52). L'arrivée d'oxygène bloquée, tout le système s'engorge et il en résulte un grave déséquilibre entraînant des répercussions lointaines.

*
* *

Les possibilités nouvelles qui s'offrent maintenant à l'anesthésie peuvent être considérables. La conduite de l'anesthésie sera aisée, précise et souple. Le vieux bouton de l'Ombredanne marquant les chiffres de 1 à 8 peut très bien se retrouver dans un prochain avenir pour régler directement le niveau de l'anesthésie à partir du niveau électrique du cerveau. L'hémorragie accidentelle pourra être combattue immédiatement par un servo-mécanisme commandé par la tension artérielle moyenne, avant même que l'on ait eu le temps de mettre en œuvre les procédés actuels. La meilleure connaissance de l'état physiologique circulatoire permettra d'éviter une fatigue cardiaque pendant les longues interventions. Un bon contrôle de l'hématose évitera ces anoxies nerveuses qui laissent des séquelles graves entraînant bien souvent la mort.

Pour l'application médicale, il pourra être très intéressant de traiter des psychoses ou des maladies convulsivantes par l'anesthésie continue limite, prolongée tout le temps désirable.

Enfin, les anesthésies contrôlées nous apportent des possibilités considérables de régulation sur le milieu intérieur : elles ouvriront peut-être la voie à des thérapeutiques générales agissant sur les grands équilibres humoraux lorsqu'ils seront perturbés.

CONCLUSION

Au terme de ce rapport, il faut d'abord évoquer les possibilités considérables des appareils qui peuvent, plus que jamais, être pour nous des auxiliaires précieux. A l'heure actuelle, les principaux problèmes pratiques posés par l'appareillage sont résolus ; mais bien souvent, les constructeurs ne donnent pas aux expérimentateurs le matériel convenable. C'est ainsi qu'il existe d'excellents amplificateurs et d'excellents inscripteurs biologiques, mais qu'il est à peu près impossible de trouver les deux simultanément dans un même appareil. Les constructeurs ne comprennent pas toujours très bien ce que les médecins et les physiologistes leur demandent. Parfois, ils comptent sur l'ignorance des praticiens en matière d'appareillage pour leur vendre des instruments de conception périmée ou de réalisation médiocre. C'est pour cela que nous avons donné des indications précises sur le plan technique : elles permettront, nous l'espérons, aux médecins, de choisir plus facilement.

La réalisation de l'appareillage physiologique demande une érudition considérable. La formation spécialisée des ingénieurs, orientés essentiellement vers le rendement, leur permet rarement d'atteindre une culture suffisante pour embrasser

l'ensemble des applications de leurs méthodes à la médecine et à la physiologie. Bien des techniques connues dans une branche de l'industrie restent ignorées dans les branches voisines, à plus forte raison, en médecine. De plus, les industriels sont en général tenus par des considérations de prix de revient et de possibilités de construction dans leurs ateliers. Aussi bien souvent proposent-ils une solution inadéquate et onéreuse, mais facile à réaliser par juxtaposition d'éléments déjà étudiés pour des buts très différents. L'utilisation de la piézo-électricité en physiologie est un exemple typique de ces réalisations trop complexes.

D'autre part, la formation des médecins leur permet rarement de s'exprimer correctement dans un langage compréhensible des ingénieurs et des ouvriers. Les problèmes sont mal posés ; on aboutit à des complications inutiles qui rendent les appareils délicats et souvent impropres. La solution de ces incompréhensions réciproques ne se fait que par tâtonnements et au prix de bien des tentatives et des délais. Dans cet ordre d'idées, la formation des chercheurs et leur groupement en Instituts de Recherches est beaucoup plus avancé à l'étranger qu'en France où il n'y a rien de comparable à ce qui se fait en Suède et en Amérique, par exemple. Nous avons vu comment de nombreuses recherches avaient pu être menées à bien par des équipes de chercheurs, ingénieurs et médecins, notamment pour la réalisation de l'anesthésie automatique ; pourtant les problèmes qui se posent à l'expérimentateur sont d'une telle complexité que, même dans ces conditions, certaines recherches ont été mal abordées : c'est ainsi que le dosage des vapeurs anesthésiques par méthodes physiques, abordé à la clinique MAYO, n'a pas conduit à un appareillage pratique par manque d'information, nous semble-t-il. De la même façon, il est probable que, dans la rédaction de ce rapport, des objets et des moyens d'études nous ont échappé, d'autant que ce n'est qu'à cette occasion que nous nous sommes attaché à examiner ces questions dans toute leur généralité.

* * *

A l'heure actuelle, un appareillage correct permet d'obtenir assez facilement des enregistrements assez significatifs des principales fonctions intéressant l'anesthésie et la ranimation. Citons surtout la mesure et l'enregistrement précis de la profondeur de la narcose par l'électroencéphalographie. Le contrôle cardio-vasculaire permanent par enregistrement du pouls, de la tension et de la saturation oxyhémoglobinée artérielle est réalisable. Il est possible aussi d'enregistrer l'équilibre ionique du sang, la température, etc... Entre les mains d'expérimentateurs compétents, tous ces tracés sont facilement obtenus et ne présentent aucun danger pour le patient. Les renseignements donnés par les graphiques sont très intéressants et peuvent faciliter grandement la conduite de l'anesthésie, mais il faut savoir que les tracés peuvent être perturbés par de nombreux artefacts. La satu-

ration oxyhémoglobinée, par exemple, mesurée à l'aide des petits photomètres que sont les oxymètres, est extrêmement importante à connaître pour la conduite d'une anesthésie correcte ; or un simple déplacement de la pièce d'oreille (FIG. 58) fausse les indications de l'appareil et ceci d'une manière d'autant plus insidieuse que le déplacement est plus léger.

Outre la conduite immédiate de l'anesthésie, tous ces tracés permettront de fixer la doctrine qui, dans le domaine cardio-vasculaire surtout, est mal établie. Les obstacles sont nombreux : le problème est complexe, ses variables sont multiples, il est difficile de se procurer un appareillage convenable, la plupart des expérimentateurs travaillent isolément et dans des conditions matérielles peu satisfaisantes, des directives précises leur sont rarement fournies. C'est ainsi que bien des efforts et des bonnes volontés sont découragés par des résultats sans intérêt.

Les enregistrements oxymétriques au cours de l'anesthésie chirurgicale ont déjà permis de préciser quelques points. L'anoxie se produit vite et insidieusement, les signes cliniques sont témoins d'une anoxie déjà constituée. Il est rare que l'oxygénation du sang soit maintenue à son niveau physiologique : l'hypoxie (90 % au lieu de 97 %) est de règle pendant la narcose. Dans ces conditions la moindre diminution de l'apport en oxygène peut donner des anoxies graves avec lésions nerveuses. La seule persistance d'une saturation basse est génératrice de troubles métaboliques multiples portant sur tout l'organisme. Les physiologistes connaissent ces modifications humorales dues à l'anoxie, elles sont voisines de celles du choc traumatique. L'action de nombreux agents pharmacodynamiques est alors modifiée. Le retour à l'équilibre est lent et parfois incertain. Il nous paraît qu'en dehors de l'hémorragie et de phénomènes réflexes, la plupart des variations tensionnelles et de rythme cardiaque relèvent de cette cause. La pratique systématique des enregistrements permettra de fixer les conditions correctes de l'administration de l'anesthésie. Elle permettra aussi de compenser beaucoup plus rapidement les pertes sanguines et de signaler très tôt les réflexes circulatoires. Elle permettra de faire la part des causes des réactions cardio-vasculaires, et de ne pas laisser à un empirisme thérapeutique le soin de conduire la ranimation. Il n'y a pas lieu de traiter dans le cadre de ce rapport tous les problèmes généraux de physiologie et d'anesthésiologie que nous avons côtoyés d'une façon permanente. Nous nous permettrons pourtant de rappeler qu'une connaissance préalable approfondie de la physiologie et de la clinique est nécessaire à la préparation, à la conduite et à l'interprétation correcte de toute expérimentation anesthésiologique. Les notions théoriques sont en effet insuffisantes et seul, en dernière analyse, un clinicien averti peut être bon juge de la valeur d'une méthode dans ce domaine : Il n'y a de vérité médicale que sur le plan chimique.

* * *

La réalisation de l'anesthésie automatique est un exemple très démonstratif de réussite permise par l'association de conditions matérielles satisfaisantes et d'une méthode de travail correcte. L'équipe de la clinique MAYO comprend des ingénieurs, des cliniciens, des spécialistes de l'enregistrement, des anesthésiologistes et des chirurgiens. L'étude de l'électroencéphalographie au cours de l'anesthésie a pu être conduite avec rigueur et simplicité : l'appareillage était correct, les conditions expérimentales définies, l'interprétation clinique solide, l'extension de la méthode à la conduite automatique de l'anesthésie s'imposait dans une telle équipe et pouvait être rapidement réalisée. Moins d'un an après la première publication sur la classification des tracés électroencéphalographiques au cours de l'anesthésie générale, Charles W. MAYO (49), a pu annoncer au Congrès de San-Francisco qu'il avait opéré 50 sujets adultes sous anesthésie automatique avec de bons résultats. Il note que l'automate est plus capable qu'un anesthésiste de maintenir un niveau constant.

Nous pouvons donc envisager des anesthésies moins dangereuses et de très longue durée, parfaitement équilibrées pendant plusieurs jours, de là un champ très vaste d'applications nouvelles, tant chirurgicales que médicales.

Si toutes ces réalisations sont possibles entre les mains d'expérimentateurs compétents, ce n'est, nous semble-t-il, que lorsque le travail de clinique physiologique aura été suffisamment avancé qu'il sera légitime de passer à la pratique de l'anesthésie et de la ranimation automatique sur une grande échelle. Il serait du plus grand intérêt pour les anesthésiologistes de se familiariser avec les enregistrements qui leur permettraient, le moment venu, de préciser leur doctrine. Il serait en effet extrêmement dangereux de confier un appareillage automatique à des mains inexpertes parce que les robots demandent à être mis en route correctement et aussi à être surveillés d'une façon continue.

Nous craignons que, dans ce domaine de l'anesthésie la diffusion d'une technique perfectionnée ne soit quelques temps cause d'accidents graves comme cela s'est vu, notamment au début de l'emploi du circuit fermé puis du curare.

NOTES

NOTE I

Unités de mesure et notations.

Pour simplifier la rédaction du texte principal, nous avons utilisé uniquement les abréviations usuelles. Rappelons qu'il est d'usage courant de représenter les puissances de 10 en exposants :

$$10^0 = 1 \quad 10^1 = 10 \quad 10^2 = 100 \quad \dots \quad 10^n = \frac{1.000...00}{n \text{ zéros}}$$

de même :

$$10^{-1} = 0,1 \quad 10^{-2} = 0,01 \quad \dots \quad 10^{-n} = \frac{0,00000...01}{n \text{ zéros}}$$

Rappelons aussi que dans les unités de mesure, pour simplifier le langage et l'écriture, les divers multiples et sous-multiples ont reçu des noms qui sont de nos jours d'un usage courant en électronique : par exemple, un picofarad est 10^{-12} farad, c'est-à-dire une capacité électrique d'un millionième de millionième de farad. On écrit simplement 1 pf.

Puissance de 10 par laquelle est multipliée l'unité	Préfixe	Symbole
<i>Multiples :</i>		
10^3	kilo	k
10^6	méga	M
....
<i>Sous-multiples :</i>		
10^{-3}	milli	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
....

Dans le courant de ce travail, nous nous référerons le plus souvent possible au système d'unités international adopté par la Commission Électrotechnique Internationale : ce système a été proposé dès 1901 par Giovanni GIORGI (53).

Nous utiliserons les abréviations internationales pour les unités de mesure. Notamment, nous mesurons les fréquences en Hertz : Hz. (1 Hz. = 1 période par seconde — le terme cycle étant incorrect).

NOTE II

Amortissement des appareils.

CAS DES ÉQUIPAGES MOBILES :

Rappelons la formule différentielle classique liant le moment d'inertie I de l'équipage au déplacement angulaire et au couple de rappel c en fonction du temps : t, f , est une constante d'amortissement (frottements proportionnels à la vitesse, donc visqueux) :

$$I \frac{d^2\theta}{dt^2} + f \frac{d\theta}{dt} + c\theta = 0$$

Si l'on a $f^2 - 4Ic < 0$, l'équation intégrale contient deux constantes arbitraires θ_0 et φ : elle est de la forme :

$$\theta = \theta_0 e^{-\lambda t} \cos(\omega t - \varphi), \quad (\text{sinusoïde amortie}).$$

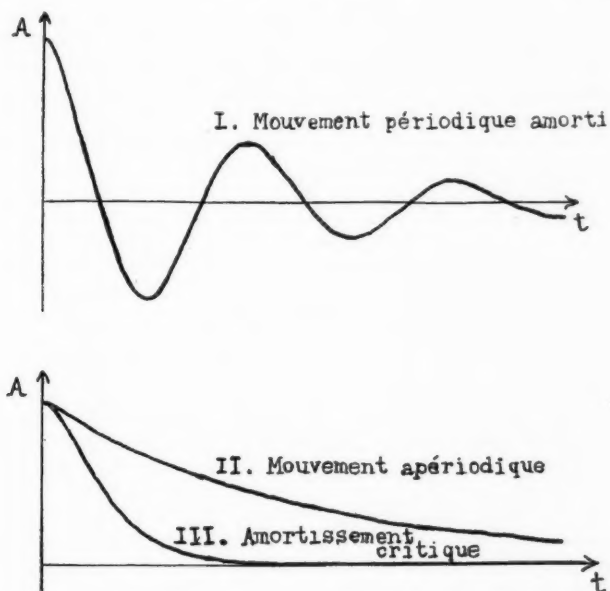


FIG. 71. — Résolution graphique de l'équation classique des équipages mobiles

$$I \frac{d^2\theta}{dt^2} + f \frac{d\theta}{dt} + c\theta = 0.$$

Si l'on a $f^2 - 4 Ic > 0$, l'équation prend la forme :

$$\theta = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t}$$

On a un mouvement apériodique (λ_1 et λ_2 sont des constantes arbitraires).

Enfin, cas optimum, si $f^2 = 4 Ic$, l'intégrale devient :

$$\theta = (A + bt)e^{-\lambda_0 t}$$

avec $\lambda_0 = \sqrt{C/I} = 2\pi/T_0$, T_0 étant la période propre des oscillations de l'équipage mobile, tout amortissement étant supprimé. A l'amortissement critique, le retour à la position d'équilibre est obtenu dans le temps le plus court, on a alors les meilleures conditions de fonctionnement, celles qui déforment le moins les tracés et permettent le plus rapide passage d'une position à une autre (FIG. 71).

En raison des frottements solides, cette équation ne suffit pas à traiter le cas général des inscripteurs. Il faudrait encore introduire un autre coefficient indépendant de la vitesse (loi du type Coulomb) ; ce terme transformerait l'équation fondamentale en une équation à second membre. L'intégration ne présenterait pas de difficulté si le coefficient de frottement solide était bien défini, mais on ne connaît que ses deux limites et dès lors, il faudrait considérer le second membre comme une fonction aléatoire entre ces deux limites. Le coefficient de frottement F étant supposé indépendant de la position, le second membre devient une constante, c'est-à-dire que la forme des courbes n'est pas changée, mais que la position d'équilibre du système, prise pour origine des courbes, est aléatoire autour de zéro, de même l'étalonnage subit une fluctuation aléatoire proportionnelle. Il convient donc d'étudier cette position d'équilibre par les méthodes statistique. (cf. Note IV).

Enfin, le cas général des appareils d'enregistrement n'est pas aussi simple car le coefficient du couple de rappel c n'est proportionnel à θ qu'en première approximation. Pour un manomètre, par exemple, c n'est pas constant. Nous donnons les courbes théoriques d'une cellule élasto-métrique sphérique d'un rayon initial r_0 , soumis à une pression p , en fonction d'un paramètre β [d'après Allen L. KING et Richard W. LAWTON (54)]. Ces courbes ne peuvent être assimilées à des droites qu'avec précaution et sur un petit intervalle convenablement choisi (FIG. 76).

GÉNÉRALISATION :

Il est facile de généraliser ces considérations mécaniques aux circuits électriques par les analogies suivantes : le frottement visqueux correspond à la résistance électrique R , l'inertie à la self-Induction L , et l'élasticité à la capacité électrique C . Dès lors, les coefficients R , L , C jouent le même rôle respectif que f , I , c , dans nos considérations mécaniques. L'équation différentielle et les courbes obtenues ont même aspect. Une verge lestée par un poids est l'homologue d'un circuit oscillant classique : l'équation est la même, la courbe d'oscillations est une sinusoïde. Si l'on introduit des résistances, on a, suivant l'importance de ces résistances, une sinusoïde amortie, un amortissement critique ou un mouvement apériodique caractérisé par une constante de temps.

Par conséquent, les systèmes électro-mécaniques, comme le sont finalement les enregistreurs, présentent les mêmes propriétés électro-mécaniques d'inertie, d'élasticité et de résistance que nous avons étudiées ci-dessus, il n'y a pas lieu de distinguer dans une théorie élémentaire des modifi-

cations dues aux parties mécaniques ou électriques : elles interagissent les unes sur les autres, et les constantes d'un appareil sont le résultat de ces actions électro-mécaniques complexes mais d'effets analogues. Il en résulte que les déformations des tracés sont les mêmes qu'elles soient dues

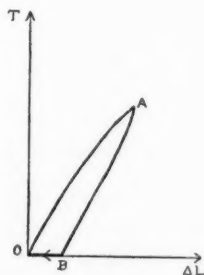


FIG. 72. — Allongement ΔL d'un fil en fonction de la tension T .

Les poids sont ajoutés lentement, progressivement, régulièrement et déchargés de même. Le cycle obtenu (hystérésis) est ici stable. La partie BO représente le retour par viscosité (imité de LHERMITE — 57 —).

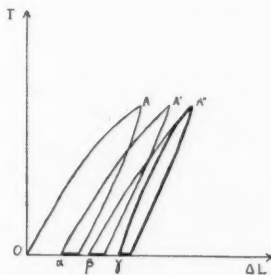


FIG. 73. — Allongement d'un fil en fonction de la tension. Mêmes conditions, mais ici l'écrouissage se fait progressivement et ce n'est qu'après le troisième cycle que le fil est écroui (cycle d'hystérésis stable). Il y avait un allongement résiduel qui a porté le zéro successivement en α , β puis γ (zéro stable). (Imité de LHERMITE — 57 —).

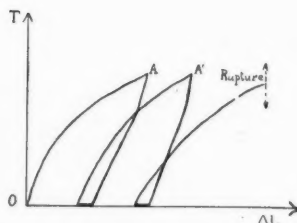


FIG. 74. — Allongement d'un fil en fonction de la tension. La rupture se produit avant écrouissement stable.

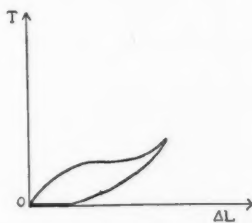


FIG. 75. — Allongement en fonction de la tension d'une membrane organique.

à l'inertie ou à la self-induction, à l'élasticité ou aux capacités, et aux frottements visqueux ou à la résistance électrique. Nous renvoyons à la figure 22 qui montre la déformation des signaux rectangulaires suivant la composition d'un circuit électrique. On généralisera aisément avec l'analogie que nous venons d'indiquer (voir aussi *infra*, note VI pour les oscillations de relaxation).

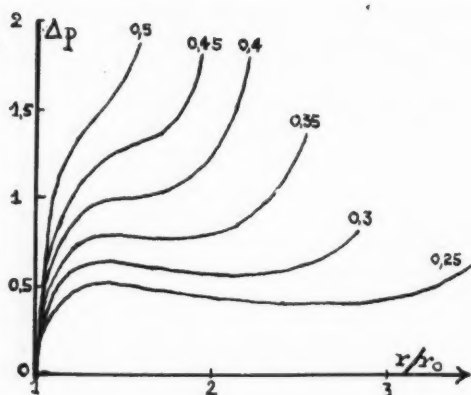


FIG. 76. — Courbes théoriques d'une cellule élastométrique. En ordonnées : valeurs proportionnelles à la variation de pression Δp .

En abscisses : le rapport du rayon r au rayon initial r_0 ; pour plusieurs valeurs d'un paramètre β . Pour les petites valeurs de β , la courbe montre un maximum de pression fini suivi d'un minimum : ces membranes ne peuvent servir à une manométrie correcte.

NOTE III

Déformations permanentes des pièces mobiles, écrouissage.

Un matériau ne restitue pas entièrement l'énergie qui lui est fournie pour le déformer. Cette fraction d'énergie perdue se retrouve sous deux formes :

1° Elle peut être employée à des remaniements de structure interne (gain d'énergie potentielle) les molécules ou les fibres s'orientent : on dit que le matériau se fatigue, ou encore qu'il s'écroute. Cet écrouissage ou fatigue est une transformation progressive qui peut aboutir à un état stable d'écrourissement.

2° Elle peut être dissipée en chaleur.

Ces phénomènes sont très nettement représentés sur les diagrammes d'essai des matériaux (57). Si, l'énergie perdue réapparaît totalement sous forme de chaleur, il n'y a plus de gain d'énergie potentielle possible, le matériau écrouti et son cycle d'hystérésis est stable (FIG. 72) à condition que les efforts de déformation ne soient pas trop souvent répétés car, du fait de la viscosité, le retour à l'état d'origine est lent. S'il est retenu une fraction d'énergie potentielle, elle détermine des modifications d'arrangement moléculaire qui changent les dimensions de l'éprouvette (allongement résiduel) le cycle d'hystérésis se déplace (écrourissage) et enfin, se stabilise (écrourissement) (FIG. 73). L'écrourissement implique donc une stabilité et, en général, un durcissement des matériaux : c'est ainsi que les membranes des manomètres sont faites en bronze phosphoreux écrouti

très dur. Certains corps n'atteignent jamais la stabilisation de leur cycle d'Hystérésie (le plomb, par exemple), leur fatigue détermine la rupture (FIG. 74). D'autres corps, comme le caoutchouc présentent une courbe très irrégulière, non proportionnelle et surtout très sensible au vieillissement (FIG. 75). Pour le caoutchouc et les matières plastiques de synthèse, on trouvera des renseignements précieux dans les articles de :

H. M. JAMES et E. GUTH :

- Theory of elastic properties of rubber.
- Theoretical stress-strain curve for rubber-like materials.
- Theory of elasticity of rubber (55) :

Citons aussi les travaux princeps sur le caoutchouc de H. BOUASSE (56).

Certaines substances colloïdales, notamment en biologie, présentent, à l'usage, des modifications différentes : leurs longues chaînes moléculaires se brisent sous l'influence des efforts, cette désorganisation moléculaire diminue leur dureté et peut les amener jusqu'à l'état liquide : c'est là le phénomène de thixotropie (qui affecte à un certain degré le caoutchouc). Ce n'est qu'après un certain temps que ces corps reprennent leur dureté par le repos. Il faut se méfier des matériaux organiques qui peuvent ainsi présenter des modifications paradoxales ; ils ne sont pas fidèles : leur zéro n'est pas stable et leurs réponses variables. Un signal intense ou des signaux fréquents modifient l'état de la membrane de telle sorte que les sollicitations suivantes produisent des réponses proportionnellement plus grandes. L'étalonnage varie constamment : c'est une raison pour éviter les membranes en matière plastique.

Ces notions de résistance des matériaux ont une grande importance pour le choix des appareils enregistreurs utilisés en cours d'anesthésie puisqu'ils sont appelés à fonctionner longtemps hors de leur position d'équilibre. Après une heure d'enregistrement, un galvanomètre à miroir classique présente une déformation résiduelle, le zéro et l'étalonnage sont changés : il y a lieu d'en tenir compte dans l'interprétation des tracés. Les galvanomètres des inscripteurs à encre (suspension par pivots et rappel par ressorts spiraux) sont peut-être un peu moins sensibles à ces actions.

Retenons que, pour obtenir une inscription correcte, il faut à intervalles réguliers, vérifier le zéro et l'étalonnage des appareils.

NOTE IV

Fidélité des appareillages.

L'étude de la fidélité doit définir d'abord la stabilité du zéro ou sa dérive éventuelle (c'est-à-dire le déplacement de la ligne du zéro en fonction du temps). Les appareils électroniques présentent souvent ce défaut qui peut rendre inutilisable un appareil très sensible. Un modèle bien construit ne doit pas présenter de dérive.

Il faut encore étudier les erreurs fortuites, ce qui peut être fait assez simplement par le relevé d'un certain nombre de points et leur étude graphique. En envoyant dans l'appareil une série de

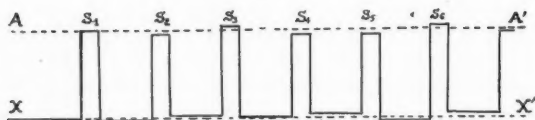


FIG. 77. — Passage d'une série de signaux rectangulaires S_1, S_2, S_3, \dots dans un enregistreur XX' Ligne de zéro. AA' Ligne du premier signal.

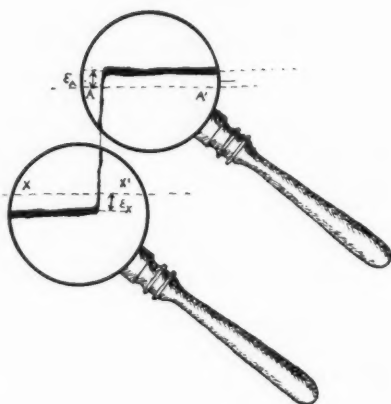


FIG. 78. — Étude à la loupe de la fig. 77.
 E_X : Écart entre le tracé et la ligne de zéro XX' .
 E_A : Écart sur la ligne de signal AA' .

E_X	%
Écart	Fréquences cumulées
- 6	10
- 4	20
- 4	30
- 2	40
- 1	50
- 1	60
- 1	70
0	80
+ 2	90
+ 4	100

FIG. 79. — Relevé de la statistique des écarts du tracé à la ligne de zéro.

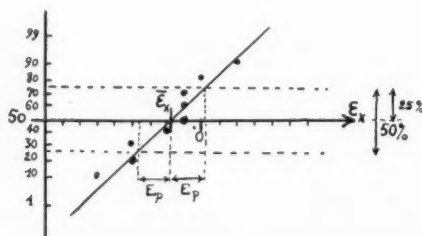


FIG. 80. — Anamorphose de HENRY pour la détermination de l'écart E_{μ} .
 En abscisses, les écarts E_X , en ordonnées, les fréquences cumulées %
 E_{μ} , moyenne des écarts.

signaux rectangulaires, on obtient, par exemple (FIG. 77) un tracé qui peut être interprété de la façon suivante :

— On mesure sur le graphique l'écart du tracé de chaque signal, à la ligne AA' définie par la première réponse, ou bien l'écart du tracé intermédiaire à la ligne XX' du zéro. Pour un signal rectangulaire de 1 centimètre sur le tracé, on mesure en 1/10^e de millimètre les écarts E du tracé à la ligne du zéro (FIG. 78). Le relevé de cette statistique est fait en ordre algébriquement croissant (sinon le procédé graphique que nous allons utiliser n'aurait plus de sens). On porte sur le tableau (FIG. 79) en regard des valeurs correspondantes de E, les fréquences cumulées, c'est-à-dire le pourcentage des écarts de valeur algébrique inférieure ou égale.

Le procédé graphique de HENRY, d'un intérêt très général en statistique mathématique, permet de déterminer simplement la valeur médiane de la ligne du zéro E (ou de la ligne des signaux) et surtout de déterminer l'écart probable E_p , celui qui a une chance sur deux d'être dépassé en valeur absolue (FIG. 80). Plus maniable, plus intuitivement compréhensible et plus facilement calculable sur le graphique que le classique écart quadratique standard σ , l'écart probable est lié à l'écart standard par la relation $\sigma = 0,7418 E_p$.

Il serait intéressant de connaître cette statistique qui permet un usage correct des appareils ; est-il en effet légitime de faire état d'une sensibilité de 1 millimètre pour 1 mV., si l'erreur probable est de 1/4 de millimètre ? Après passage d'un signal rectangulaire, un déplacement du zéro de 1/4 de millimètre a une chance sur deux de se produire et la FIGURE 80 montre que l'on a encore deux chances pour cent d'avoir un déplacement du zéro supérieur à 1/2 millimètre.

Pour définir la fidélité et la sensibilité d'un appareil, mieux vaudrait, nous semble-t-il, déterminer l'erreur probable en donnant la valeur de l'impulsion équivalente, 1/4 mV. dans notre exemple et une valeur tangible d'étalonnage, 10 mV. par centimètre dans ce cas.

NOTE V

Oscillographe cathodique.

L'oscillographe cathodique comprend une alimentation, des amplificateurs, le tube cathodique et la base de temps (FIG. 81).

Alimentation (FIG. 82) : Comme tous les appareils électroniques, l'oscillographe cathodique réclame :

- un courant de chauffage des lampes, généralement alternatif (de l'ordre de 6,3 V.) ; le premier étage d'amplification nécessite en biologie une alimentation séparée, plus soignée ;
- une source de Haute Tension continue (H. T.) pour les plaques des lampes amplificatrices (200 à 300 V., le premier étage excepté qui est alimenté sous une tension moins élevée en biologie) ;
- une source de Tension élevée (T. H. T.) continue, de l'ordre de 1.000 V pour l'alimentation du tube cathodique.

Pour éviter de détériorer les appareils électroniques, il faut donner les courants dans l'ordre suivant : chauffage, H. T., T. H. T. Dans les appareils modernes, les valves sont à cathode indirecte et ont une inertie thermique telle que les alimentations sont fournies automatiquement dans cet ordre, il n'y a donc plus qu'un seul bouton d'allumage.

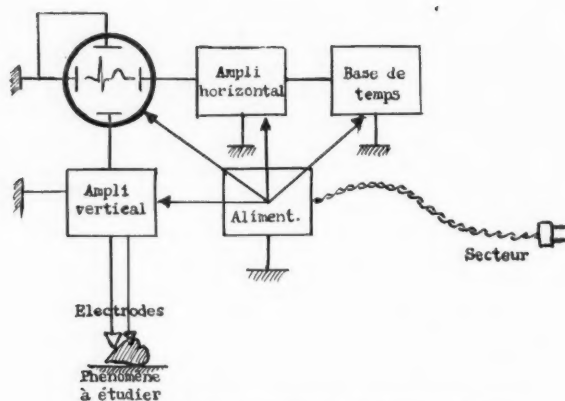


FIG. 81. — Schéma de principe de l'oscillation cathodique.

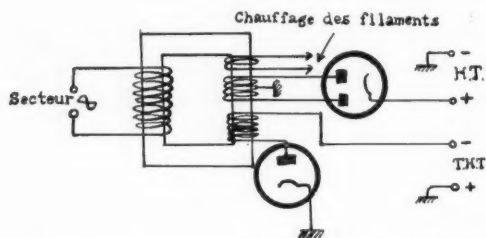


FIG. 82. — Schéma simplifié d'alimentation convenant pour un tube cathodique.

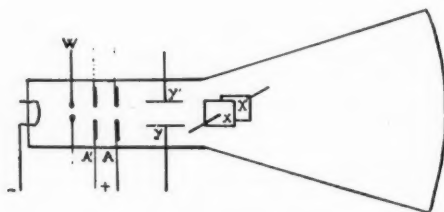


FIG. 83. — Tube cathodique.
W : wenheit ; AA' : anodes ; XX' et YY' : plaques défectrices

Amplificateurs : Le dernier étage est un amplificateur de tension pour attaquer les plaques détectrices.

Tubes cathodiques : Le tube se compose de deux parties essentielles (FIG. 83) :

— le *canon à électrons* est une sorte de triode dont la plaque ou anode A est percée pour laisser passer le faisceau d'électrons ; la grille W (ou Wenbelt) sert à régler l'intensité du faisceau électronique, donc finalement la luminosité sur l'écran fluorescent. Une plaque accessoire, doublant l'anode, permet de régler la concentration du faisceau d'électrons, donc d'obtenir un spot correct (d'où le terme de « focus » employé sur les appareils anglo-saxons, pour désigner ce réglage).

— Les *plaques défectrices* servent à dévier le faisceau d'électrons verticalement (YY') et horizontalement (XX'). Si l'on applique la tension électrique représentative du phénomène sur les plaques YY' et que l'on produise sur les plaques XX' une tension défectrice croissant proportionnellement au temps, on obtient les courbes $y = f(t)$, le temps apparaissant en abscisse (la tension de balayage est produite par la base de temps).

On peut aussi appliquer sur chaque paire de plaques une tension représentative d'un phénomène ; on obtient alors des courbes indépendantes du temps : $y = f(x)$, dont les courbes de LISSAJOUS sont un exemple classique en physique et la vectographie une application clinique de plus en plus courante. Il est possible de combiner les deux procédés et de dérouler les courbes de LISSAJOUS, on obtient des courbes commodes à lire, car elles permettent d'apprécier le déroulement de la boucle dans le temps (FIG. 84). Malheureusement l'appareillage clinique utilisé est souvent défectueux.

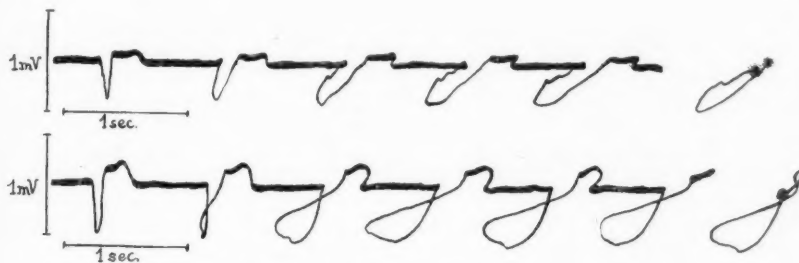


FIG. 84. — Électrocardiogramme et Vectogramme (bloc gauche).

En haut : de gauche à droite : dérivation standard II, vectogramme déroulé progressivement et vectogramme frontal ;

en bas : de gauche à droite : dérivation CF IV, vectogramme déroulé et vectogramme horizontal, (vectogramme CALLUS).

Base de temps : Cet organe est composé généralement d'un système de capacités chargées à travers une résistance R représentée en fait par la résistance interne d'une triode (lampe de charge). On obtient un courant en dents de scie qui provoque le balayage de l'écran à une vitesse constante avec un retour brusque en arrière.

NOTE VI

Contrôles et autorégulations.

La réalisation de H. G. BICKFORD, nous montrant la narcose d'un être vivant contrôlée par un automate à partir des réactions électroencéphaliques nous amène à dire un mot de ces contrôles et des autorégulations en général. D'autant que les automates sont délicats : il y a lieu de se préoccuper des causes de leur mauvais fonctionnement et des signes qui indiquent leur dérèglement.

Il semble que ce soit MAREY qui ait conçu nettement les analogies de dysfonctionnement chez les automates et chez les êtres vivants. En Amérique du Nord, une équipe de mathématiciens, d'ingénieurs et de médecins, vers 1940, mit sur pieds une œuvre considérable que Norbert WIENER, l'un d'eux, désigna du nom de « cybernétique » proprement : science du pilotage, sous entendu : automatique). Les études sur les servo-mécanismes et les recherches parallèles des médecins Arturo ROSENBLUETH, MC CULLOC, G. WALTER sur la physiopathologie nerveuse ont fait de la cybernétique tout un corps de doctrine auquel contribuèrent aussi les physiciens TURNING, ASHBY et le mathématicien W. PITTS. Nous renvoyons au livre fondamental de WIENER intitulé « Cybernétique, ou Contrôle et Transmission chez l'animal et dans la machine » pour les développements et la bibliographie, restreinte d'ailleurs à son groupe (58).

L'une des notions essentielles de la cybernétique est celle de la *réaction* (« feed-back »); son étude mathématique et expérimentale a été très poussée. Un système automatique se règle en prélevant une partie de l'énergie sur les organes effecteurs pour réagir sur les organes de régulation. Cette réaction est positive par exemple dans le classique et archaïque récepteur de T. S. F. à réaction : elle tend à amplifier l'énergie disponible. Au contraire, la réaction peut être négative (contre-réaction), c'est-à-dire tendre à diminuer l'énergie disponible et donc à la stabiliser. Le jeu des réactions permet de régler un automatisme : c'est l'homéostasie. La technique militaire moderne, du pilotage automatique au tir autoguidé, nous montre de nombreuses réalisations de ces automatismes. La régulation de l'égalité des débits entre le cœur droit et le cœur gauche (59), de la tension artérielle, celle du tonus musculaire, etc... en sont des exemples physiologiques. Certains même ont voulu étendre ces notions aux régulations financières et sociologiques.

Le système de régulation automatique de l'anesthésie qui a été réalisé en est un autre exemple : la réaction est empruntée à l'intensité électrique moyenne des ondes cérébrales. Mais ces systèmes de régulation n'ont pas un fonctionnement absolument instantané, il s'ensuit qu'il est matériellement impossible qu'ils soient parfaits et que, dans certaines conditions, ils peuvent se dérégler. L'appareillage de BICKFORD est doué de propriétés des circuits de contre-réaction, l'appareil tend à compenser toute perturbation qui surviendrait dans le dispositif. Une baisse de la concentration d'anesthésique entraîne un envoi d'anesthésique. Mais du fait des retards de transmission, imputables surtout à la circulation sanguine, un dérèglement peut se produire : la compensation n'est pas parfaite s'il y a un léger glissement du point d'équilibre. Toutefois, elle est suffisamment bonne pour que les chercheurs de clinique MAYO aient pu maintenir automatiquement des animaux en état d'anesthésie pendant deux ou trois jours, sans aucun réajustement.

Le gros défaut du système d'autorégulation est l'apparition d'oscillation du fait du retard des transmissions : une trop forte réaction entraîne un déplacement rapide de l'équilibre, en deçà

de la position de réglage. Cela produit un nouveau déplacement, en sens inverse, et ainsi de suite... Dans certains cas, si l'amortissement est insuffisant, ces oscillations peuvent prendre une grande amplitude et empêcher le fonctionnement de la régulation. C'est ainsi que l'on explique, en neurologie, le tremblement émotionnel (DESCARTES, 61) le clonus et le tremblement parkinsonien etc. Les oscillations qui sont envisagées dans ces cas ne sont pas en général du type sinusoïdal mais elles sont régies par les équations des systèmes à relaxation qui ont été étudiés par van der POL (62). Ces équations, dont l'intégration soulève de graves difficultés mathématiques, sont résolues par des constructions graphiques ou par des montages de schémas électriques équivalents aux systèmes étudiés : nous donnons à titre d'exemple un cas simple de courbe d'oscillations de relaxation d'après Van der POL (FIG. 85).

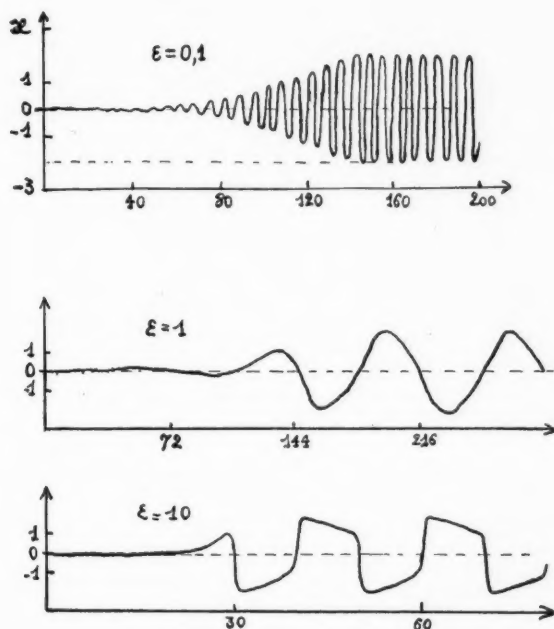


FIG. 85. — Résolution graphique d'un cas simple d'équation de Van Der POL :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + (x' - 1) \frac{dx}{dt} + x = 0$$

En Europe, des difficultés matérielles et aussi, il faut bien le dire, des incompréhensions retardèrent les réalisations. Le point de départ des travaux européens est d'ailleurs très différent, beaucoup plus théorique et philosophique. En fait c'est toute l'évolution de la pensée scientifique

qu'il faudrait passer en revue, évolution qui a mené la physiologie au point où elle est arrivée de nos jours. Du point de vue doctrinal, BORELLI (63), soutenu par son élève BELLINI et surtout suivi par BOERHAAVE (64) sont les fondateurs de la médecine physiologique moderne. Ils furent appelés à l'époque iatomécaniciens, iatomathématiciens et iatrochimistes. Ces iatomécaniciens furent violemment combattus par les animistes, dont STAHL est le plus célèbre (65). Les conceptions des animistes ne sont peut-être pas complètement abandonnées de nos jours (*) : nous rappellerons à leurs tenants que l'illustre STAHL soutenait que, le principe de la vie jouant le plus grand rôle dans la guérison des maladies, il était inutile d'introduire dans la médecine l'étude de l'anatomie, de la physique et de la chimie...

A côté des iatomécaniciens, d'autres scientifiques ont étudié la logique et l'arithmétique binaire : NEPER dans sa « Rabdologie » (1617) introduisit l'arithmétique binaire sous le nom d'« arithmiticae localis ». Reprise par LEIBNITZ sur un plan philosophique, puis développée par Édouard LUCAS dans sa « Théorie des Nombres », la numération binaire présente des propriétés très particulières qui furent appliquées par VALTAT aux machines à calculer (1930). Mais c'est en fait COUFFIGNAL qui est le réalisateur des machines à calculer en numération binaire. Ces machines à calculer sont d'une réalisation beaucoup plus simple et d'une conception beaucoup plus élégante que celles qui ont été réalisées il y a quelques années en Amérique. Enfin ces notions binaires sont directement applicables dans l'étude générale du système nerveux.

Les machines et les systèmes binaires sont les plus économiques en matière employée, en volume et en poids ; ils demandent le minimum d'énergie pour leur fonctionnement. Comme aucun organe rotatif n'est nécessaire à leur construction, toutes les opérations pouvant se faire par des systèmes d'aiguillages, il en résulte qu'une grande partie de la machine pourra être réunie sur un tableau. Ainsi, de deux machines binaires, celle qui présente la plus grande surface est celle qui est capable d'effectuer les opérations les plus complexes ou qui dispose d'une plus grande mémoire.

Ces machines binaires peuvent être réalisées électriquement sans aucun organe mécanique et, comme toutes les machines électriques, elles sont douées d'une très grande vitesse opératoire. Mais parmi les machines électriques, les machines binaires sont les plus simples et sont ainsi d'un fonctionnement plus rapide. Ce maximum de simplicité tient au fait fondamental qu'en numération binaire deux chiffres, le zéro et l'unité, suffisent à écrire tous les nombres. Nous utiliserons la notation que nous avons employée dès 1943 (60) en écrivant l'unité binaire par le symbole α , ce qui permet d'éviter des confusions entre chiffres binaires et décimaux (**).

La solution électrique de l'addition a été donnée par COUFFIGNAL, grâce à son totalisateur à

(*) Voir ci-dessous : note page 237.

(**) On a ainsi :

$\alpha = 1$	$\alpha\alpha = 5$	$\alpha\alpha\alpha = 9$
$\alpha\alpha = 2$	$\alpha\alpha\alpha = 6$	$\alpha\alpha\alpha\alpha = 10$
$\alpha\alpha\alpha = 3$	$\alpha\alpha\alpha\alpha = 7$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha = 11$
$\alpha\alpha\alpha\alpha = 4$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha = 8$	etc...

Dans ces conditions, puisqu'il n'y a que deux chiffres, la table d'addition se réduit à

$$\alpha + \alpha = \alpha\alpha$$

(c'est-à-dire zéro et je retiens un). La table de multiplication est encore plus simple et se réduit à

$$\alpha \times \alpha = \alpha.$$

relais. Dès lors, la machine binaire était capable de faire toute opération, comme elle l'a d'ailleurs confirmé.

Le gros intérêt de la numération binaire est de permettre l'établissement facile de circuits électriques doués de propriétés simples et précieuses : la mise sous tension d'un conducteur correspond à α et sa mise à la masse à o . Un tel système de conducteurs permet donc de figurer un nombre (cf. *supra*, FIG. 13, le lecteur binaire de COUFFIGNAL). Le marquage des fils peut se faire aussi par une simple impulsion : un passage d'impulsion correspondra alors à α et l'absence de passage à o . Il existe des circuits électroniques, tel celui d'ECCLE-JORDAN, connu depuis 1926 (« flip flop » des Anglo-Saxons) qui prend une position que nous appellerons α , pour une impulsion, tandis que l'impulsion suivante lui donne la position O (circuit basculeur).

De telles propriétés des systèmes binaires nous ont amené à signaler leurs analogies de fonctionnement et de structure avec le système nerveux : la description binaire du fonctionnement et de la topologie nerveuse éclairent bien des points (*).

Sous l'influence des réalisations de COUFFIGNAL et de la nécessité de tenir compte de la loi du Tout ou Rien du neurone, il se fait actuellement une évolution de la cybernétique. Il est probable que d'ici quelques années, malgré les attaques des animistes, les doctrines des iatromécaniciens, les recherches des arithméticiens et celles des cybernéticiens proprement dits seront fusionnées en une nouvelle et importante branche de la science.

Nous avons signalé plus haut le lecteur binaire de COUFFIGNAL qui permet de transformer automatiquement les « perceptions » d'un appareil de mesure en chiffre binaire. Nous avons donné ci-dessus des exemples d'amplificateurs binaires par multivibrateur « one shot », un fréquence-mètre à impulsion, ainsi que des intégrateurs (l'intégrateur utilisé par BICKFORD s'apparente au schéma général des dosimètres à impulsions).

En conclusion, soulignons l'intérêt des commandes par impulsion pour la réalisation des automatismes : il est alors possible d'utiliser les propriétés binaires des circuits aboutissant à des mécanismes d'amplifications simples et exempts de distorsion, les intégrateurs ou dérivateurs (fréquence-mètres) sont réduits, et leur fonctionnement est élémentaire.

(*) Nous avons exposé ces points dans un mémoire remis à la *Revue Scientifique* en juillet 1946. Nous avons montré notamment qu'un système binaire convenablement construit peut représenter la plupart des activités de la pensée. En effet, un système d'organes répondant chacun à la loi du Tout ou Rien, avec une structure assurant des sommations pour permettre les aiguillages, peut être doté de mémoire et peut manier toutes les formes de la pensée exprimables en mots et en phrases : ceci simplement parce que l'on peut considérer le langage écrit, par exemple, comme un système de numération à base 27 (le zéro, espacement entre deux mots et les 26 lettres de notre alphabet). Or il est toujours possible de traduire un nombre dans n'importe quel système de numération, le système binaire par exemple.

Ce mémoire n'a pas été publié « non pas que de graves erreurs soient apparues au point de vue mathématique, mais plutôt du point de vue physiologique, en raison des conceptions modernes qui ont été la source de grands progrès et qui ne permettent plus d'assimiler les fonctions du cerveau à un mécanisme quel qu'il soit. »

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MAREY. — Méthode Graphique, 1878.
- (2) BOUASSE. — Jets, tubes et canaux. Delagrave, *édit.*, 1932.
- (3) MAREY. — De la circulation du sang. Delahaye, *édit.*, 1863.
- (4) SCHEER et LYNN (J. C.). — Electronics, 1944, p. 112.
- (5) FABRE (Ph.). — C. R. Ac. des Sc.
- (6) COUFFIGNAL (L.). — Brevet n° Gr 12 cl. 3, n° : 819695, France, 1937 (Brevet Belge, 1936).
- (7) GAVEAU et MIANE. — *Toute la Radio*, n° 142, 144 et 145, 1950.
- (8) De GOUVERNAIN. — *Toute la Radio*, n° 69, mars 1951.
- (9) MAREY. — *Revue Scientifique*, 1867, 1868, *passim*.
- (10) DESGREZ, CARA et ROUCAYROL. — Communication au Congrès international de radiologie, Londres, juillet 1950.
- (11) DESGREZ, CARA et ROUCAYROL. — Société de Radiologie, octobre 1950.
- (12) DESGREZ, HERTZOG, CARA et ROUCAYROL. — Société de Radiologie, Séance du 26 janvier 1951.
- (13) SURUGUE (J.). — Techniques générales du laboratoire de Physique, t. I, Centre de documentation du C. N. R. S., 1947.
- (14) SURUGUE (J.). — *Id.*, t. II, 1950.
- (15) UBER (Fred M.). — Biophysical research methods, 1950 ; Interscience, *édit.*
- (16) RAPPAPORT et SPRAGUE. — *Am. Heart Journal*, 1941, **21**, 257.
- (17) GOMEZ (Domingo M.). — Hémodynamique et angiocrinétique, Hermann, *édit.*, 1941.
- (18) DJOURNO (A.). — *Paris Médical*, p. 183, 10 septembre 1938.
- (19) SENNEVILLE (A.) et GRIFFET (R.). — *Lille chirurgical*, **19**, 18, 1949.
- (20) CIEUTAT. — *Electronique*, n° 29, mars 1949.
- (21) LAMBERT et WOOD. — *Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Med.*, **64**, 186-190, 1947.
- (22) HAMILTON, BREWER et BROTMAN. — *Am. J. of Physiol.*, **107**, 427, 1947.
- (23) FRANK. — Tigerstedt's Hand. der Physiol., II-2 hälfte, I, 1913.
- (24) NYBOER (J.). — Plethysmograph : Impedance, in O. GLASSER Medical Physics, t. II, The year book, *édit.*, 1940.
- (25) GOUGEROT. — *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, **29**, n° 9-10, p. 479-486, 1948.
- (26) CARA (M.). — Évolution de la Technique spirographie, *Paris Médical*, 5-9-1947.
- (27) FREDERICQ (Léon). — Régulation de la température chez les animaux à sang chaud, in L. FREDERICQ. — Manipulations de physiologie, Baillères, *édit.*, 1892.
- (28) DUTASTA. — *Thèse Lyon*, 1950.
- (29) ROTHSTEIN (E.), LANDIS (F. B.) et NAROMIK (B. G.). — *J. of Thor. Surg.*, 19, **6**, 821-830, 1950.
- (30) LEE et SILVERMAN. — *Rev. of scient. instruments*, **14**, 174, 1943.
- (31) FLEISCH. — *Pflüg. Arch.*, 209, 713, 1925.
- (32) CARA (M.). — *Anesthésie et Analgésie*, 7-1-1950.
- (33) FLEISCH. — *Confina neurologica*, vol. VI, fasc. 4, pp. 175-193, 1944-45.
- (34) BURSTEIN, PIAZZA, KAPP et ROVENSTINE. — *Anesthesiology*, pp. 224-237, mars 1950.
- (35) REID et BRACE. — *Surg. Gynec. and Obstetrics*, **70**, pp. 157-162, févr. 1940.
- (36) HARRISSON, CALHOUN, MARSH. — *Arch. Int. Med.*, **53**, 739, 1934.
- (37) COURTIN, BICKFORD et FAULCONER. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 25-197-206 (April 12) 1950.
- (38) EUZIERE, PASSOUANT-FONTAINE, PASSOUANT et LATOUR. — XVII^e Réunion des physiologistes de langue française, p. 167-172, 1949.
- (39) BUGNARD, FISCHGOLD et BOUNES. — XV^e Réunion des physiologistes de langue française, p. 22-26, 1947.
- (40) NIER (A. O.). — Mass spectrometer for routine isotope abundance measurement. *Review of scientific instruments*, **11**, 212, 1940.
- (41) NIER (A. O.). — Mass spectrometer for isotope and gas analysis : *Review of scientific instruments*, **18**, 398, 1947.

- (42) LILLY (J. C.). — Respiratory system methods, gas analysis, in O. GLASSER, *Medical physics*, Vol. II, The year book, *édit.*, 1950.
- (43) MILLIKAN. — Oxymeter instrument for measuring continously oxygen saturation of arterial blood in man : *Review of scientific instruments*, **13**, 454, 1942.
- (44) LÉVY (P. P.), CARA (M.) et PINET (S.). — *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 31-32, 622, 1950.
- (45) ROSSIER et WIESINGER. — *Rev. de la Tuberculose*, **12**, 7-8, 461, 482, 1948.
- (46) FAULCONER. — *Anesthesiology*, **10**, 1-14, jan. 1949.
- (47) MONOD (Robert) et BONNIOT (A.). — Les pneumonectomies, XLV^e Congrès français de chirurgie. p. 251-457, Paris 1936.
- (48) BICKFORD (R. G.). — Electronic control of anesthesia. *Electronics*, sept 1950.
- (49) MAYO (C. W.), BICKFORD et FAULCONER. — *Journ Am. Med. Ass.*, **144**, 1081-1083, 1950.
- (50) GRANDPIERRE, GUILHEIM, SANTENOISE, STANKOFF et THIÉBLLOT. — *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 935, 1945.
- (51) DENIER. — Electro-narcose. *Anesthésie et Anal.*, **4**, 451, 1938.
- (52) COLE (K. S.) et CURTIS (H. J.). — *Nature*. 142, 209, 1938.
- (53) DENIS-PAPIN (M.) et KAUFMANN (A.). — Mémento des unités Giorgi, Desforge, Paris, *édit.*, 1949.
- (54) KING (A. L.) et LAUGHTON (R. W.) in GLASSER *Medical physics*, vol. II, p. 308, The year book, *édit.*, 1950.
- (55) JAMES et GUTH. — *J. of chem. phys.*, **11**, 445, 1943 ; *Physic. rev.*, **59**, 111, 1941 ; *J. of app. phys.*, **15**, 294, 1944.
- (56) BOUASSE. — Essai des matériaux, Gauthier-Villars, *édit.*, 1905. Résistance des matériaux, Delagrave, *édit.*, 1931.
- (57) LHERMITTE. — Résistance des matériaux, II^e *édit.*, Dunod, *édit.*, 1949.
- (58) WIENER (N.). — Cybernetic or control and transmission in the animal and the machine. — Hermann (Paris). *Édit.*, 1948.
- (59) GUILBERT (A.). — *Revue scientifique*, 9 août 1930.
- (60) CARA (M.). — Brevet, n° P. V. 486530, France, 30 déc. 1943.
- (61) DESCARTES. — *Traité des passions de l'âme*, 1649.
- (62) B. Van der POL. — Oscillations sinusoidales et de relaxation, *L'onde électrique* pp. 245-293, 1930.
- (63) BORELLI. — *De motu animalium*, 1685.
- (64) BOERHAAVE. — *Institutiones medicae in usum annuae exercitationis*, 1708. — *Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis*, 1709.
- (65) STAHL. — *De motu vitali*, — 1692. *Theoria medica vera* 1707.

LES CURARES NATURELS

PAR

J. Van de WALLE

(Louvain)

Plan du Rapport

- I. — INTRODUCTION. — DÉFINITION. — REMARQUE PRÉLIMINAIRE.
- II. — HISTORIQUE.
- III. — CHIMIE DES CURARES NATURELS.
 - A. **Généralités.**
 - B. **Alcaloïdes des Érythrinées.**
 - C. **Le groupe de la quinine et les dérivés.**
- IV. — PHARMACODYNAMIE.
 - A. **Action locale.**
 - B. **Voies d'administration. Résorption. Élimination.**
 - C. **Action sur le système nerveux de relation.**
 - 1. ACTION SUR LE CORTEX.
 - 2. ACTION SUR LES CORPS STRIÉS ET LE CERVELET.
 - 3. ACTION SUR LE TRANSMISSION SYNAPTIQUE MÉDULLAIRE.
 - 4. ACTION SUR LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES.
 - 5. ACTION SUR LES ORGANES DES SENS.
 - D. **Action sur le système neuro-musculaire et la jonction myo-neurale.**
 - E. **Action sur le système nerveux végétatif.**
 - 1. LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE GANGLIONNAIRE.
 - 2. LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE.
 - a) *Action sur le cœur.*
 - b) *Action sur la tension artérielle.*
 - c) *Action sur les vaisseaux et la circulation du sang.*

3. SYSTÈME RESPIRATOIRE.

- a) *Centre respiratoire.*
- b) *Muscles de la respiration.*
- c) *Muscles lisses de l'arbre trachéo-bronchique.*

4. ACTION DU CURARE SUR LE TUBE DIGESTIF.

- a) *Les glandes salivaires.*
- b) *L'œsophage.*
- c) *L'estomac.*
- d) *L'intestin.*
- e) *Les sphincters.*
- f) *Le foie.*

5. SYSTÈME URO-GÉNITAL.

- a) *Les reins.*
- b) *L'utérus gravide.*

F. Action sur le métabolisme.

G. Action histaminique du curare.

H. Les Antagonistes de l'intoxication curarique.

LA MÉTUBINE ET LA MÉCOSTRINE.

V. — HYPOTHÈSES SUR LE MÉCANISME D'ACTION DES CURARES NATURELS

VI. — EMPLOIS CLINIQUES DU CURARE.

- A. **Effet paralysant par blocage neuro-musculaire total ou sub-total.**
- B. **Effet modérateur par blocage partiel.**
- C. **Emploi du curare pour son effet neuro-végétatif.**
- D. **Emploi du curare comme adjuvant diagnostique.**
- E. **La synergie curare-anesthésiques généraux.**
- F. **Curarisation et choc opératoire.**

VII. — RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

I. — INTRODUCTION. DÉFINITION. REMARQUE PRÉLIMINAIRE

L'emploi du curare au cours des interventions chirurgicales, dans le but de relâcher le tonus musculaire, peut être considéré, depuis une dizaine d'années, comme une véritable révolution de la technique et des conceptions de l'anesthésie.

De cette manière, il est permis d'affronter sous anesthésie légère des interventions longues et choquantes ; bien plus, le curare rend possible de réaliser, sur des

5 sujets en mauvais état, des opérations désespérées qui auparavant étaient jugées téméraires ou impossibles.

Cette modification technique de l'anesthésie, et les observations cliniques qu'elle a fournies ont posé au physiologiste des problèmes nouveaux. Par ailleurs, le chimiste et le pharmacologiste recherchent le produit curarisant idéal, dont l'action paralysante sur la fonction myo-neurale ne s'accompagne pas d'effets secondaires désagréables. Ces recherches ont déjà donné naissance à la gamme de corps chimiques, aux effets physiologiques variés et nuancés, que sont les curarisants de synthèse. Ceux-ci font l'objet des rapports de nos collègues BOVET, VIAUD et HUGUENARD.

Le présent rapport doit relater les résultats d'un grand nombre de travaux expérimentaux, et d'un non moins grand nombre d'observations cliniques. Ces diverses observations sont souvent contradictoires. C'est pourquoi, nous nous sommes efforcé de poser aussi clairement que possible, les différents problèmes du curare en les groupant dans des chapitres distincts.

Un premier chapitre passera rapidement en revue l'histoire et la chimie des curares naturels.

C'est surtout leur pharmacodynamie qui retiendra notre attention, en raison de son importance dans la compréhension des effets secondaires.

Enfin, le mécanisme de l'action des curares naturels sera suivi d'un chapitre sur leur emploi clinique.

DÉFINITION

Les curares naturels — seuls traités dans ce rapport — peuvent se définir comme étant l'ensemble des poisons de flèche utilisés par les indigènes de l'Amérique du Sud au cours de la chasse ou de la guerre. Ces poisons, récemment purifiés, ont fourni l'Intocostin et la d-tubocurarine cristallisée.

Nous écarterons volontairement de notre étude divers produits naturels possédant une activité curarisante, tels que : la spartéine, la conine, l'érythroïdine, la quinine, etc... Il nous faudra cependant dire quelques mots des deux derniers étant donné leurs applications cliniques en anesthésie.

De même, nous traiterons de deux produits récents : la Métubine et la Mécostine.

Au cours de ce rapport, nous adopterons la terminologie américaine, en désignant sous le terme général « curare », l'Intocostin et la d-tubocurarine dans leurs applications cliniques. Par contre, en parlant des travaux expérimentaux, le terme « curare » désignera exclusivement, sauf indication contraire, les extraits bruts des curares naturels.

II. — HISTORIQUE

Dans son livre *De Orbo Novo*, publié en 1516, PETER MARTYR D'ANGHÉRA (2) fut le premier à relater les récits extraordinaires des explorateurs de l'Amérique du Sud.

A ce moment déjà, il avait été établi qu'il existait plusieurs poisons de flèche et que les indigènes, qui préparaient la drogue dans une atmosphère de magie et de mystère, connaissaient aussi un antidote.

Plus tard, l'amiral WALTER RALEIGH (102), qui ramenait les premiers échantillons en Europe, raconte que le contact même très bref de la pointe de la flèche avec une plaie, tuait presque invariablement la victime en quelques minutes ; qu'une paralysie précédait la mort et que la chair de la victime pouvait être mangée sans provoquer de malaises.

Ce ne fut qu'au début du XIX^e siècle qu'une étude plus systématique du curare fut entamée.

WATERTON (118), qui décrit pour la première fois les différentes armes des Indiens, ainsi que BRODIE (17), attribuent l'action du curare à une paralysie neuromusculaire. MARTIUS (91), reconnaît que certains curares contiennent à côté d'extraits de la famille des strychnées, d'autres composés provenant de plantes de la famille des Menispermacées. C'est grâce à LA CONDAMINE (34) que le curare fut introduit et connu en France ; celui-ci réalisa ses premières expériences à Leyden.

Ultérieurement, d'autres essais sont tentés par BROCKLESBY (16), par FONTANA (51), et par HUMBOLDT (72).

Les expériences de CLAUDE BERNARD (9) effectuées bien plus tard, en 1857, ont démontré clairement que le curare n'affecte le muscle que pour des stimulations indirectes ; le nerf ainsi que le muscle demeurent parfaitement excitables par des stimulations électriques directes.

Dès ce moment, CLAUDE BERNARD préconise l'emploi du curare en clinique dans le but de diminuer l'action motrice des nerfs au cours de certaines affections convulsives ou spastiques. Cependant, l'impureté des échantillons, leur activité inconstante et l'impossibilité de les doser, empêchent à ce moment l'utilisation du curare en thérapeutique.

Pendant le siècle suivant, les expériences de laboratoires se poursuivent. C'est ainsi que BREMER, TITECA et VAN DER MEIREN (15) purent démontrer à l'aide de certaines préparations de curare l'action élective, lissive de ces produits sur le tonus postural des mammifères et sur la rigidité de décérébration.

Dès 1930, DE CAUX en Angleterre essaie le curare comme complément dans les anesthésies légères, mais les effets sont inconstants en raison du manque de pureté du curare qu'il utilise.

A l'origine, les curares bruts sont classés d'une façon assez arbitraire d'après la nature du récipient : curares en tubes de bambou, curares en pots et curares de calebasses.

La provenance botanique de ces curares est très difficile à déterminer ; elle n'est pas encore élucidée. On attribue d'abord la place primordiale à la famille des loganiacées avec les espèces strychnos.

Des travaux plus récents ont permis de mettre en évidence le rôle important joué par les ménispermacées comprenant différentes espèces de chondodendron.

Ce n'est qu'après les recherches de l'école anglaise avec KING (75) et celles de l'école américaine avec KRUKOFF, MOLDENKE (77), FOLKERS (49) et d'autres qu'apparaissent des données bien établies. KING fut le premier, en 1935, à isoler à partir d'un échantillon de curare en tube, une base quaternaire cristallisée, très active : la dextro-tubocurarine. Poursuivant ses études il découvre en 1937 dans certains échantillons de curares en pots : la béebéérine.

Depuis lors, un nombre considérable de corps ont pu être isolés en partant de divers échantillons de curares bruts.

La découverte du produit pur et cristallisé a permis l'emploi du curare en clinique sans danger d'effets secondaires ou même inverses dus aux impuretés des échantillons du curare brut.

C'est ainsi que WEST (119) décrit déjà en 1936 ses essais d'injections intra-veineuses de la d-tubocurarine dans le traitement du tétanos.

RICHARD C. GILL (54) réussit en 1938 à ramener d'Amérique du Sud, une quantité assez importante de curare brut, ainsi que des détails sur les procédés de sa fabrication. C'est ainsi qu'en 1939, A. R. MAC INTYRE, GILL et KING en liaison avec les laboratoires Squibb and Sons de New-York purent analyser le produit brut et préparer un extrait purifié : l'Intocostin.

BENNETT (7) fut le premier à employer ce produit en injections intra-veineuses en vue de réduire les complications traumatiques de la convulsivo-thérapie.

C'est seulement en 1941 que WRIGHT (de New-York) suggère aux anesthésistes l'essai du produit pendant l'anesthésie pour provoquer le relâchement musculaire au cours des opérations abdominales.

Un an plus tard, GRIFFITH et JOHNSON (63) (à Montréal) suivis de GROSS et CULLEN (38-65) en 1943 (à Iowa City) publient leurs premiers résultats cliniques extrêmement favorables.

En Angleterre aussi GRAY et HALTON (60) soumettent le nouveau produit à l'essai dans plus de 1.000 cas et publient des observations détaillées sur les effets cliniques observés.

Depuis, l'emploi du curare s'est généralisé dans le monde entier et chaque jour, de nouvelles publications viennent enrichir la littérature médicale à ce sujet.

III. — CHIMIE DES CURARES NATURELS

A. Généralités.

Après les recherches de BOUSSINGAULT et de ROULIN (13), BOEHM (12) (1886) fut le premier à entreprendre une étude chimique vraiment systématique des curares. Il étudie comparativement les principes actifs des curares en Calebasses, en pots et en tubes et il eut l'idée de voir dans la présentation différente des curares indigènes des raisons botaniques, géographiques et chimiques.

Il propose de classer les curares d'après le mode d'emballage du produit brut et c'est ainsi qu'il préconise la classification artificielle suivante :

- 1) Curares en pots : curare du Haut-Amazone arrivant dans le commerce en petits pots d'argile de forme variée contenant de 20 à 30 grammes de poison.
- 2) Curares en Calebasses provenant du Haut-Orénoque et de la Guyane anglaise.
- 3) Le curare en tube : ce dernier est le plus répandu et provient de la Guyane française et de certaines régions du Pérou.

Cette interprétation de BOEHM n'est plus acceptée à la lumière de recherches plus récentes.

BOEHM isole à partir du tube-curare d'une part une base tertiaire bien définie la curine à laquelle il attribue la formule $C^{18} H^{19} NO^3$, d'autre part une autre base quaternaire très active à laquelle il donne le nom de curarine, et lui assigne la formule $C^{19}, H^{26} NO^2$. La curine est identifiée quelques années plus tard par SPAETH à un isomère de la D-bébérine, retirée par SCHOLTZ (109) des racines de « Pareira brava ». Cependant, en se basant sur le poids moléculaire (et presque en même temps que KING), SPAETH (111) range la curine dans la série des bi-hydrobenzyl isoquinoléines et assigne à la curine la formule doublée $C^{36} H^{38} N^2 O^6$.

En 1935, KING (75) apporte plus de clarté dans le problème en isolant du curare en tube un alcaloïde à fonction ammonium quaternaire qu'il dénomme : tubocurarine. C'est le seul principe, semble-t-il, chimiquement pur, défini et très actif qu'on puisse obtenir des curares en tube. Cristallisée à l'état de chlorure, la tubocurarine répond à la formule $C^{36} H^{41} O^6 N^2 Cl^2$.

A côté de la tubocurarine, le curare en tube contient encore des bases tertiaires de constitution très voisine : la bébérine et l'isobébérine. Ces deux dernières ont aussi été isolées du mélange de racines de chondodendron, connu sous le nom de « Pareira brava ».

Les curares en Calebasse semblent préparés surtout à partir de plantes de la famille des loganiacées (Strychnos). Ils ont été étudiés par BOEHM (12), WIELAND (122) et par SCHMID et KARRER (108). Ils présentent comme principes actifs

toute une série de toxiférines. Ces dernières sont également des bases ammonium quaternaire très voisines les unes des autres et très curarisantes. L'alcaloïde principal des curares de calebasse est la curarine qui est très active et dont l'action est similaire à celle de la tubocurarine.

En 1897, BOEHM a isolé des curares en pots, deux bases peu actives : la protcurine ($C^{20}H^{23}O^2N$) et la protocuridine ($C^{36}H^{38}O^6N^2$). Cette dernière a également été identifiée par KING en 1937. La chimie des différents alcaloïdes retirés des curares n'est pas encore complètement élucidée. Cependant, l'obtention d'un produit pur cristallisé, actif à dosage facile a largement contribué à l'étude des phénomènes de curarisation et à son emploi clinique.

B. Alcaloïdes des Erythrinées.

Les Erythrinées, plantes de l'Amérique du Sud de la famille des légumineuses, renferment des constituants dont les propriétés se rattachent étroitement à celles des poisons du curare.

Les extraits bruts des graines ont une action nettement curarisante, même après absorption orale, ce qui n'est pas le cas pour les constituants du curare.

Leurs effets ont été étudiés par RAMIREZ et RIVÉRO (103) en 1935, puis plus tard par LEHMAN (84), CÍCARDO (27), UNNA et GRESLIN (115). Parallèlement, FOLKERS (49) et ses collaborateurs, en poursuivent l'étude chimique. Ils réussissent à en isoler les érythroïdines d'abord ($C^{16}H^{19}NO^3$) et un grand nombre d'autres alcaloïdes ensuite.

L'action des érythroïdines se porte sur la transmission neuro-musculaire ; la paralysie des muscles suit le même ordre qu'avec le curare et c'est la paralysie du diaphragme qui précède immédiatement la mort par asphyxie.

Cependant, l'action du produit est nettement moindre que celle de la *d*-tubocurarine. L'érythroïdine et les alcaloïdes voisins sont rapidement résorbés par voie buccale (37) ; l'activité est généralement de courte durée et le produit, qui est détruit par l'organisme, n'apparaît pas dans les urines sous une forme physiologiquement active. À doses très élevées (4 à 10 fois la dose paralysante), l'érythroïdine présente une action sur le système nerveux central. L'activité électrique du cerveau disparaît, tandis que la production de chaleur par le cortex diminue. Certains malades présentent des modifications mentales au cours du traitement ; par ailleurs, certains alcaloïdes des érythrinées peuvent présenter une action hypnotique profonde (21).

Les érythroïdines bloquent aussi les impulsions préganglionnaires au niveau des ganglions, supprimant l'effet de l'acétylcholine injectée dans le ganglion et empêchant la réponse normale des fibres parasympathiques post-ganglionnaires, à la stimulation⁽⁹⁷⁾.

La bradycardie qu'on observe parfois chez le chien ou chez l'homme, après l'administration de ces alcaloïdes semble la conséquence de la paralysie des ganglions sympathiques (40), (115).

Malgré leur avantage d'être dépourvus de propriétés histaminiques, ces produits présentent le grand inconvénient d'être hypotenseurs et toxiques pour le cœur, ce qui a limité leur emploi, en anesthésie humaine et dans la pratique médicale (40).

C. Le groupe de la quinine et les dérivés.

On connaît depuis longtemps l'action curarisante faible de la quinine. Elle présente une action curarisante typique, même par voie buccale (68). Divers auteurs ont essayé le produit chez les myotoniques (73) ; de même pour atténuer les crises cardioliques (6). Cependant, le produit doit être administré à doses élevées ; il peut atteindre le centre respiratoire (25) et provoquer une baisse de tension artérielle. Ces inconvénients ont rendu l'usage de la quinine en clinique assez limité.

IV. — PHARMACODYNAMIE

L'étude pharmacodynamique des curares naturels est importante ; elle est indispensable pour comprendre l'ensemble des phénomènes cliniques qu'ils produisent, et notamment leurs effets appelés secondaires. Malgré leur grand nombre, les travaux expérimentaux et les études physiologiques n'ont pas élucidé les différents problèmes ni précisé le mode d'action du curare. La littérature de ce sujet est truffée de constatations contradictoires et de conclusions erronées. Tout d'abord, les recherches ont porté sur un grand nombre de substances dont l'activité est très variée en raison d'impuretés ; le dosage des produits reste souvent imprécis ; le mode d'administration (voie orale, injections, application directe sur le système nerveux) ainsi que la vitesse de l'injection ne sont très souvent pas indiqués, alors qu'elles peuvent jouer un rôle important.

A petites doses, l'action du curare est parfois fort différente de celle observée après doses plus importantes.

Remarquons enfin, la réactivité très variable des différentes espèces animales.

A. Action locale.

Les curares sont très mal absorbés par la peau intacte. HUMBOLDT (72) et MARTIUS (91) ont décrit l'engourdissement des doigts (paralysie partielle) chez ceux qui manipulent fréquemment le poison.

Pris par la bouche, le curare se comporte comme un amer et est résorbé lentement (72).

Son action locale, qui s'observe le mieux après injection intra-dermique ou sous-cutanée et qui est une action histaminoïde sera reprise plus loin. (Action histaminique des curares naturels).

B. Voies d'administration. Résorption. Elimination.

Le curare, pris par la bouche, semble dénué de toute activité. Ceci s'explique par sa résorption très lente dans l'intestin (la dose fatale par voie orale serait environ 50 fois celle par injection sous-cutanée). Le curare y est partiellement détruit par la bile et par les bactéries intestinales ; la partie résorbée est rapidement éliminée par les reins.

L'emploi du curare par les Indiens, à la chasse ou à la guerre, suppose l'introduction du poison par la voie intra-musculaire. Cette voie est encore souvent utilisée en thérapeutique lorsqu'une action lente mais prolongée s'impose. L'injection intra-musculaire est active après un délai de 20 à 30 minutes environ.

Le curare, administré par voie sous-cutanée est très peu efficace ; ce fait s'explique par une résorption lente combinée à une élimination rapide.

C'est la voie intra-veineuse qui est le plus souvent choisie en anesthésie où l'on recherche une action rapide et assez brève. Injecté par la voie intra-veineuse, le produit agit après 2 minutes environ. Le maximum d'effet est atteint après 5 minutes, puis l'action diminue lentement et disparaît après 30 à 40 minutes. Après ce délai et si l'on désire prolonger la curarisation, il faut renouveler l'injection du médicament. Chez l'homme, l'activité d'une dose déterminée dépend :

- 1) de l'anesthésique employé et de la profondeur de la narcose ;
- 2) du poids du malade (c'est surtout le poids musculaire qui est important) et de son âge ;
- 3) l'état général ne semble intervenir que dans un moindre degré quoique, chez des sujets d'un même poids, l'activité d'une même dose est légèrement différente d'un individu à l'autre.

ÉLIMINATION

Le catabolisme du curare dans l'organisme humain n'est pas encore complètement connu et son étude se poursuit. Une grande partie est rapidement éliminée par les urines qui acquièrent à leur tour des propriétés curarisantes.

Une certaine fraction du curare résorbé semble être détruite dans le foie et dans l'intestin (32). CLAUDE BERNARD cependant, a démontré que le suc gastrique ne détruit pas le curare (8).

Une heure après l'injection intra-veineuse d'une dose thérapeutique de cu-

rare, on ne peut plus en déceler de traces dans le sang circulant. Malgré ce fait, Mc INTYRE (89) signale qu'une deuxième dose identique de curare, administrée dans les premières heures suivant la précédente, semble agir beaucoup plus fort que la première.

C'est aussi l'avis de ROWBOTHAM qui signale la persistance pendant des heures d'une certaine faiblesse musculaire malgré la disparition complète de l'effet curarisant.

C. Action sur le système nerveux de relation.

I. ACTION SUR LE CORTEX

L'action du curare sur le système nerveux cérébro-spinal reste controversée. Les constatations faites chez l'homme ne concordent pas toujours avec l'expérimentation animale. Afin d'apporter plus de clarté à ce sujet, PRESCOTT (100-101), en Angleterre et SMITH (110) aux États-Unis se sont laissés injecter de fortes doses de curare. En évitant toute anoxémie par une ventilation adéquate, ces deux expérimentateurs ont pu constater que la curarisation complète laisse intact le fonctionnement du cortex cérébral : la conscience et la mémoire demeurent entièrement normales. De plus, l'enregistrement électro-encéphalique a montré chez SMITH un tracé entièrement normal tout au long de l'expérience. Ces deux expériences réalisées chez l'homme non anesthésié font ressortir qu'à doses cliniques curarisantes et dans des conditions expérimentales bien déterminées (injection fractionnée et lente), la d-tubocurarine n'a pas d'action stimulante ou dépressive centrale, et qu'elle ne possède aucune propriété anesthésique.

Cependant, WHITACRE et FISHER (120) relatent deux observations de malades opérés sous anesthésie locale, sans adjonction d'un anesthésique général, ayant perdu conscience après l'administration de fortes doses de curare. Ces deux observations ne semblent cependant pas suffire pour attribuer au curare un effet narcotique. Personnellement, toutefois, nous avons l'impression qu'une forte dose de curare, injectée rapidement à des sujets jeunes (enfants de 5 à 10 ans) peut provoquer une perte de conscience passagère.

HARVEY et MASLAND (69) signalent que l'administration de curare chez l'homme conscient, provoque occasionnellement de la confusion mentale, bien que le tracé électro-encéphalographique demeure normal.

L'expérimentation sur l'animal n'apporte pas davantage de données précises. PICK et UNNA (98), ainsi que RUSKIN (105), HARIS et PASCELLA ont démontré qu'aux doses paralysantes habituelles, le curare ou la d-tubocurarine ne modifient pas l'électro-encéphalogramme.

À doses plus élevées, on constate chez la grenouille une diminution de la production de chaleur cérébrale [FEITELBERG (46) et UNNA] ainsi que la suppression

des potentiels électriques cérébraux [PICK et UNNA (98)]. MC INTYRE (89) a observé après l'injection de curare au chien anesthésié, une activité cérébrale d'abord accrue, rapidement suivie d'une dépression. Cet Auteur signale que l'injection d'une forte dose initiale de d-tubocurarine et qu'une curarisation prolongée peuvent provoquer l'inconscience par dépression centrale. TOMAN et GOODMAN (114) n'ont pu confirmer ces résultats au cours d'expériences similaires.

EVERETT (45) a enregistré chez la grenouille, le chat, le lapin et le rat, des tracés électro-encéphalographiques normaux en traitant l'animal par des doses 5 à 6 fois supérieures à la dose paralysante, à la condition d'éviter l'anoxémie. La diversité de ces constatations appelle, nous semble-t-il, de nouvelles expériences qui tiendraient compte des facteurs « dose » et « vitesse d'injection », du facteur anoxique ainsi que de l'existence d'une barrière hémato-encéphalique (56) ; en effet, la perméabilité des vaisseaux du système nerveux central n'obéit pas aux mêmes lois que celle des autres vaisseaux du corps. Certaines substances colorées ou toxiques ne produisent aucun effet nerveux central lorsqu'elles sont injectées dans le système vasculaire ; leur action ne devient manifeste qu'après leur administration intra-cérébrale ou intra-ventriculaire. Cette perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut se modifier en rapport avec l'espèce animale, l'âge, l'état général, diverses maladies ou déficiences. Ces modifications pourraient expliquer peut-être certaines constatations paradoxales ou contradictoires dans l'effet central du curare.

2. ACTION SUR LES CORPS STRIÉS ET LE CERVELET

L'action du curare sur les corps striés et le cervelet n'est pas connue. PAGANO (94) rapporte une agitation psychique après l'injection de curare dans la région cérébelleuse. Il est possible que les poisons curarisants, agissant partout où l'acétylcholine est présente, ralentissent ou arrêtent la transmission des impulsions nerveuses au niveau des synapses centrales (89).

3. ACTION SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE MÉDULLAIRE

Classiquement, depuis CLAUDE BERNARD, l'action du curare est purement périphérique ; elle n'atteint pas l'arc réflexe mais cette affirmation est déjà mise en doute par plusieurs contemporains de CLAUDE BERNARD ; certains confèrent au curare des effets convulsivants ou, au contraire, anesthésiants (83). Ces observations anciennes perdent de leur intérêt, en raison de l'impureté des préparations utilisées. Cependant, les curares et la d-tubocurarine pure, appliqués directement sur les centres nerveux de la grenouille, peuvent déclencher des convulsions strychniniques (90). MC GUIGAN (87) et VON EULER (43) ont observé des phénomènes analogues chez les mammifères par injection intra-spinale de curarine.

Dans une série d'expériences récentes, MC CAWLEY (86) a enregistré les cou-

rants d'action de la racine ventrale après excitation de la racine dorsale correspondante. Il a constaté que les extraits purifiés de curare, l'Intocostrin et la d-tubocurarine à doses paralysantes, sont capables de bloquer les synapses médullaires.

Par contre, BAISSSET, LAPORTE et GREZES-RUEFF (3) n'ont pu observer une action analogue au cours d'expériences similaires. Ils constatent chez le chien spinal chloralosé que la d-tubocurarine, injectée à des doses quatre fois supérieures aux doses curarisantes, n'a pas d'action sur la transmission synaptique médullaire. Le blocage observé par Mc CAWLEY serait dû à la baisse tensionnelle qui suit l'injection intra-veineuse rapide de la d-tubocurarine.

4. ACTION SUR LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES

L'activité électrique des nerfs périphériques a attiré de bonne heure l'attention des expérimentateurs ; plusieurs avaient constaté un retard dans la transmission nerveuse. Des observations plus rigoureuses et l'emploi d'extraits purifiés de curare ont montré que le poison ne modifie nullement la conduction nerveuse.

5. ACTION SUR LES ORGANES DES SENS

a) Les auto-observations de SMITH et de PRESCOTT permettent de fixer quelques détails de l'action du curare sur les organes des sens.

Ces Auteurs précisent qu'au cours de la curarisation énergique, la sensibilité tactile discriminatoire n'est pas modifiée. De même, l'acuité auditive reste entièrement normale. L'acuité visuelle ne serait pas diminuée, bien que la netteté des images soit troublée par la paralysie de la musculature intrinsèque et extrinsèque des globes.

Enfin, PRESCOTT signale, qu'au cours de la période de décurarisation, il a ressenti des vertiges.

b) Ces observations humaines rejoignent les constatations expérimentales. En effet, HARROUN, BECKET, et FISHER (67) affirment que chez le chien curarisé les réflexes de défense au bruit (start-reflexes) et à la lumière vive (blink-réflexes) sont conservés.

D. Action sur le système neuro-musculaire et la jonction myo-neurale.

Déjà avant CLAUDE BERNARD, FONTANA (51), BRODIE (17) et LA CONDAMINE avaient reconnu au curare une action musculaire paralysante ; mais son point d'attaque n'était pas connu. Dans une série d'expériences mémorables, CLAUDE BERNARD démontre en 1856 que le curare ne touche ni le nerf ni le muscle ; son action est limitée à la jonction myo-neurale où il arrête la transmission de l'influx nerveux. Lorsque ce blocage est complet, il en résulte une paralysie totale pour les

stimulations indirectes. En variant la concentration du curare dans l'organisme, on peut contrôler à un certain point le blocage des influx nerveux. C'est ainsi que VULPIAN (117) avait observé chez le chien curarisé, qu'au moment où les mouvements volontaires sont supprimés et la respiration arrêtée, l'excitation électrique du nerf moteur entraîne encore des contractions du muscle correspondant. Dès 1927, BREMER, TITECA et VAN DER MEIREN (15) montrent qu'à doses plus faibles encore, le curare provoque uniquement une hypotonie légère et une fatigabilité plus grande de l'animal. Les constatations de VULPIAN et de BREMER, ainsi que celles d'un grand nombre d'autres Auteurs, indiquent que des doses bien choisies de curare permettent d'atteindre les degrés suivants de curarisation :

1) atonie musculaire de BREMER avec conservation de la motricité volontaire et réflexe ;

2) paralysie de VULPIAN ; les mouvements volontaires et réflexes ont disparu : l'excitation électrique du nerf moteur est encore efficace ;

3) paralysie de CLAUDE BERNARD ; le blocage des influx nerveux à la jonction myo-neurale est complet. L'excitation directe du muscle reste possible.

La limite entre ces différents degrés reste artificielle et tous les stades intermédiaires sont possibles.

Ce sont les importantes observations de BREMER qui sont à la base des applications cliniques du curare à faibles doses ou en résorption lente dans les états spastiques. Par ailleurs, la curarisation poussée jusqu'au stade de paralysie de VULPIAN, est surtout utilisée en chirurgie et en anesthésie, lorsqu'il faut supprimer principalement les mouvements musculaires et le tonus réflexe.

Les différents degrés de la curarisation, ainsi que l'atonie musculaire relative qui résulte des faibles doses de curare, n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante : on présume que des fréquences anormalement soutenues, ou dépassant une gamme de fréquences donnée peuvent être bloquées, alors que des fréquences de caractéristiques différentes évoqueraient encore des réponses musculaires (112).

La paralysie progressive après administration intra-veineuse de chlorure de d-tubocurarine sur l'homme non anesthésié a été décrite par PRESCOTT et SMITH.

PRESCOTT a noté que de petites doses de 1 à 2 mgr. produisaient déjà de la diplopie, tandis que des doses de l'ordre de 10 mgr. provoquaient une abolition partielle de la force musculaire, ainsi qu'une sensation de faiblesse, du ptosis et du strabisme. A ce stade, il était toujours possible de fléchir et de détendre les membres. Après une dose de 20 mgr., le strabisme, la diplopie, le ptosis et la sensation de faiblesse survenaient en moins d'une minute, et ces symptômes étaient suivis, au bout de deux minutes, d'une paralysie des muscles de la face et du cou.

La parésie atteignait rapidement les muscles des membres, les muscles abdominaux et intercostaux ; le sujet était incapable de parler mais conservait toujours

le pouvoir d'avaler et de tousser. Son visage avait un aspect figé et le ptosis rappelait les signes de la myasthénie grave.

Les enregistrements du spiromètre montraient une légère réduction de l'air respiratoire sans altération du rythme ; une légère augmentation de la pression sanguine et du taux des pulsations fut notée, mais ces symptômes furent censés être en majeure partie d'origine émotive.

Quinze minutes plus tard, les muscles recouvraient successivement leurs fonctions normales, cette restauration s'accomplissant dans l'ordre inverse de celui qui avait été observé au cours de la curarisation : elle était complètement achevée au bout de 25 minutes, à l'exception du ptosis, de la diplopie, des vertiges et d'une légère ataxie qui persistèrent pendant quelques heures.

L'injection intra-veineuse de 30 mgr. de chlorure de d-tubocurarine provoquait en deux minutes une paralysie complète des muscles de la face, du cou, des membres et de l'abdomen ; le sujet était incapable d'ouvrir les yeux, de se mouvoir, de parler, de tousser ou d'avaler.

Au bout de trois minutes, les muscles intercostaux étaient paralysés et la respiration devenait haletante et peu profonde. Pendant les deux minutes suivantes, la respiration devenait graduellement plus difficile prenant la forme de halètements se succédant à un rythme de 50 par minute et l'air de la respiration devenait tout à fait incapable de maintenir l'oxygénation.

A ce stade, le sujet commençait à perdre connaissance, tandis que le larynx et le pharynx, se couvraient de mucus.

La respiration artificielle fut alors instituée et l'injection intraveineuse de 1 mgr. 5 de méthylsulfate de Prostigmine fut incapable d'annihiler l'action du chlorure de d-tubocurarine. La respiration redevint normale après que la respiration artificielle eût été pratiquée pendant 7 minutes, la puissance musculaire revint en 30 à 40 minutes, mais le ptosis et la diplopie persistèrent pendant 4 heures. Aucune action analgésique ne fut observée. Six heures après l'injection, le sujet se sentait tout à fait normal, réserve faite d'une sensation] contringente à la poitrine, qui persista pendant quelques jours.

E. Action sur le système nerveux végétatif.

I. LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE GANGLIONNAIRE

Les observations aussi bien cliniques qu'expérimentales semblent indiquer que les curarisants naturels dépriment la conduction au niveau des ganglions tant sympathiques que parasympathiques, où l'acétylcholine constitue le médiateur chimique.

Ils bloqueraient aussi partiellement la transmission entre les fibres post-ganglionnaires parasympathiques et les organes effecteurs ; par contre, leur action

serait nulle sur la transmission entre les fibres post-ganglionnaires sympathiques et les organes effecteurs.

Les premières constatations de VULPIAN, ainsi que celles de LANGLEY (82) et d'ANDERSON font l'objet d'une nouvelle étude récente par LUCO et MESA (85). Ces Auteurs démontrent que l'effet de la stimulation des fibres ortho- et parasympathiques pré-ganglionnaires sur la pupille et la membrane nictitante du chat est supprimé par des doses de curare égales à celles qui arrêtent les mouvements respiratoires.

Des doses cinq fois plus élevées sont nécessaires pour supprimer partiellement les effets de la stimulation des fibres parasympathiques post-ganglionnaires.

De plus, CLAUDE BERNARD, a signalé que l'excitabilité du vague peut varier sous l'influence du curare.

Les expériences de CLAUDE BERNARD sont reprises en 1941 par MAUTNER et LUISADA (92) qui étudient l'excitabilité du vague chez le chien curarisé. De faibles doses de curare ne modifient pas l'excitabilité du pneumo-gastrique cardiaque, tandis que des doses moyennes, paralysant totalement le diaphragme, réduisent d'un tiers l'hypotension provoquée par l'excitation du vague. A doses plus fortes encore, l'excitation du bout périphérique du vague n'entraîne plus aucune modification de la tension artérielle.

De même, RUSKIN, EWALT, et DECHARD (105) démontrent l'absence de bradycardie par stimulation du vague chez le chien curarisé.

Ces données expérimentales démontrent l'avantage de l'emploi du curare en chirurgie, dans le but d'éviter les effets de certains réflexes végétatifs.

En effet, BURSTEIN, JACKSON et ROVENSTINE (23) signalent que la curarisation poussée jusqu'au stade de paralysie respiratoire, peut prévenir les accidents d'hypotension et de bradycardie survenant au cours des interventions thoraciques, par irritation vagale. Ces mêmes Auteurs ont étudié récemment l'influence du curare sur certains réflexes végétatifs autonomes. Ils ont démontré que le curare à dose apnéique, est capable d'inhiber les réflexes sinu-carotidiens, du vague, du plexus coeliaque et du plexus pelvien.

Personnellement, nous avons fréquemment constaté des effets analogues, quoique ceux-ci ne soient pas constants.

Comme nous venons de le voir, l'abolition de la transmission synaptique ne se manifeste qu'à doses élevées de curare. Cependant, LABORIT (79) a démontré que des doses « infra-curarisantes » peuvent être considérées comme responsables de certains autres effets neuro-végétatifs. Il émet l'hypothèse que le curare à dose « infra-liminaire » aurait un effet inhibiteur prédominant sur les effecteurs nicotiques, les effecteurs muscariniques n'étant que faiblement influencés.

Tout se passe comme s'il existait une prédominance vagale. Celle-ci se manifeste le plus souvent par une augmentation de la péristaltique intestinale, par une

vasodilatation de la face ainsi que par une baisse subjective et objective de la température périphérique. La bradycardie et une légère baisse de la tension artérielle sont moins souvent observées. LABORIT juge ces effets infraliminaires du curare peu désirables pendant la narcose, mais éventuellement utiles dans certaines affections médico-chirurgicales telles que l'hypertension artérielle, l'artérite oblitérante, la phlébite, l'atonie vésiculaire, intestinale, vésicale, etc.

2. LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

a) *Action sur le cœur.*

Chez l'homme, l'administration de doses cliniques de curare, ne semble pas exercer une action spéciale sur le muscle cardiaque, si l'on prend soin d'éviter toute anoxémie.

L'électro-cardiogramme demeure sensiblement normal (105-110) ; le tracé revêt l'aspect d'une teneur de potassium sérique élevée (67). Le rythme cardiaque ne subit que des variations infimes ; la légère cardio-accélération, observée chez le sujet curarisé conscient, est probablement d'origine émotive (99).

L'expérimentation sur l'animal confirme à peu près ces données cliniques. L'électrocardiogramme du chien curarisé demeure normal. La fonction cardiaque a été étudiée dans 14 préparations cœur-poumons suivant STARLING. L'influence de la présence de Pentothal ou d'adrénaline dans le sang circulant, ainsi que les effets d'une anoxémie partielle ont été observés sur ces mêmes préparations.

GRAY et GREGORY (59) démontrent ainsi que des doses très élevées de d-tubocurarine (de loin supérieures aux doses cliniques chez l'homme) n'influencent ni le débit cardiaque ni la pression veineuse.

Dans certaines conditions de légère insuffisance cardiaque, la d-tubocurarine peut même améliorer le débit du cœur.

D'autres expériences ont démontré que la curarisation prolongée du chien provoque une dilatation cardiaque (96) : la tension artérielle baisse et l'animal présente un état de choc cardio-vasculaire. De plus, une dose de tubocurarine, mille fois plus grande que la dose paralysante, provoque « heartblock » avec arrêt du cœur en diastole (29).

b) *Action sur la tension artérielle*

L'effet du curare sur la pression artérielle est fort variable ; Chez l'homme non anesthésié (expériences de SMITH et de PRESCOTT), la curarisation lente mais profonde n'entraîne aucune modification de la pression. KERN (74) a observé fréquemment des baisses tensionnelles ne dépassant généralement pas 2 centimètres de mercure. Selon lui, cette chute tensionnelle serait due à l'action de l'anesthésique (Pentothal) injecté simultanément. Cependant, l'Auteur a pu constater

dans plus de 50 observations une baisse de la tension artérielle après injection intra-veineuse de curare, non suivie de celle d'un anesthésique.

L'injection lente d'une dose clinique (12 à 15 mg) de d-tubocurarine peut, ou bien n'entraîner aucune modification de la pression, ou bien provoquer une légère chute tensionnelle. L'injection rapide de la même dose entraîne toujours une baisse de 2 à 3 centimètres de mercure.

PRESCOTT (99-100) a observé une chute de la tension systolique après l'injection rapide d'une dose clinique chez l'homme anesthésié. Cette hypotension est de courte durée et la tension remonte rapidement à sa valeur initiale ou même se maintient un peu au-dessus de celle-ci.

Un premier point se dégage de ces constatations diverses : le curare peut provoquer une hypotension artérielle passagère, de courte durée. L'injection rapide accentue cette hypotension.

L'hypertension transitoire qui suit souvent cette hypotension a été attribuée à une dépression respiratoire avec accumulation de CO_2 dans le sang. Cependant, ce phénomène peut persister dans les cas où une ventilation adéquate est réalisée par des moyens artificiels et où le CO_2 est absorbé par de la chaux sodée (55).

Au laboratoire, l'effet du curare sur la pression artérielle varie suivant les espèces animales, la vitesse d'injection et la dose injectée, et suivant les conditions expérimentales.

Chez le chien et le chat, une baisse importante, mais passagère est enregistrée lors de l'administration endo-veineuse de solutions de curare brut, de curarine, d'Intocostin ou de chlorure de d-tubocurarine. Cette chute tensionnelle s'atténue rapidement pour reprendre des valeurs normales. HEYMANS (70) et MC INTYRE ont pu constater chez le chien choralosé, une chute profonde de la tension artérielle avec suppression des réflexes vaso-moteurs après l'injection rapide d'une forte dose de curare. Ce collapsus vasculaire peut entraîner la mort de l'animal.

Le curare possède un effet hypertenseur chez le lapin et chez le chat sympathectomisé.

De même, en introduisant le curare à faible dose par injection intracisternale au contact direct des centres neuro-végétatifs, on peut observer chez le chien et le chat une hypertension artérielle accompagnée d'une accélération de la respiration ; l'injection d'une dose plus forte, entraîne une hypotension et une paralysie respiratoire [VON EULER et WAHLUND (43)].

Ces constatations diverses permettent de se demander par quel mécanisme le curare exerce son action sur la tension artérielle. Il faut envisager d'abord un mécanisme central par action directe du curare sur le centre vaso-moteur et provoquant une hypotension passagère.

De plus, l'excitabilité du nerf vague et de son centre bulbaire, pourrait se modifier sous l'action du curare.

D'autre part, il existe probablement un mécanisme hypotenseur périphérique. Plusieurs recherches ont démontré que le curare bloque électivement les transmissions synaptiques dont l'acétylcholine constitue le médiateur chimique. C'est ainsi qu'en bloquant les ganglions végétatifs de la chaîne sympathique, le curare agirait comme agent hypotenseur. Une libération par le curare d'histamine tissulaire et son passage dans le sang veineux, pourrait selon les auteurs américains et anglais intervenir dans ces effets hypotenseurs.

c) *Action sur les vaisseaux et la circulation du sang.*

Un grand nombre d'Auteurs ont signalé l'augmentation du saignement de la plaie opératoire lors de la curarisation. L'accumulation de CO_2 dans le sang semble devoir être exclue, le phénomène persistant en présence d'une ventilation adéquate augmentée et contrôlée. Cependant, la crase sanguine semble très peu modifiée quoique la littérature à ce sujet donne encore très peu d'indications.

L'étude du phénomène est rendue difficile par la présence simultanée d'un anesthésique dont un grand nombre possèdent des propriétés vaso-dilatatrices périphériques incontestables.

BURNS et MUSHIN (93) suggèrent que le curare pourrait augmenter le saignement capillaire par une action au niveau des ganglions sympathiques. BROWN (18) et d'autres ont examiné récemment l'effet de l'injection intra-veineuse et intra-artérielle de d-tubocurarine chez des sujets conscients. Ils ont constaté que l'injection intra-veineuse de 15 mg de d-tubocurarine provoque une augmentation de la tension artérielle et une accélération marquée du pouls, accompagnées d'une nette augmentation de la perfusion dans le membre injecté.

Ils attribuent ces résultats à une hyperadrénalinémie due à la réaction psychique du sujet. D'autre part, l'injection d'une forte dose de d-tubocurarine dans l'artère brachiale, amène une augmentation marquée de la perfusion, accompagnée de réactions cutanées histaminiques.

Les Auteurs suggèrent que ces diverses manifestations sont dues à la libération par le curare d'histamine tissulaire. A cet effet, ils préconisent l'emploi lors de la curarisation, d'un agent anti-histaminique.

3. SYSTÈME RESPIRATOIRE

a) *Centre respiratoire*

L'action du curare sur le centre respiratoire est encore contestée ; l'étude en est rendue difficile par la paralysie périphérique de la respiration lors d'une curarisation profonde.

KERN, ainsi que la majorité des Auteurs rapportent que son effet est nul chez l'homme. Cette observation serait confirmée par la belle expérience de CHASE (24)

qui a montré que le centre respiratoire continue à envoyer des influx nerveux dans le nerf phrénique d'un animal entièrement curarisé.

Cependant, l'application directe de la d-tubocurarine sur la moelle épinière peut provoquer des effets strychniniques tandis qu'une injection intra-cisternale peut déterminer chez le chat une paralysie prolongée du centre respiratoire et vaso-moteur.

De même, il semble qu'une injection rapide et massive de d-tubocurarine par la voie intra-veineuse peut provoquer une dépression respiratoire centrale chez certains animaux ; PRESCOTT signale que cet effet n'a jamais été remarqué en clinique, chez l'homme.

Néanmoins, l'auteur a constaté à plusieurs reprises qu'une dose clinique de curare (20 mg de d-tubocurarine), combinée à l'injection de 600 mg de Pentothal, a provoqué chez des sujets adultes, une apnée prolongée (30 minutes). Cette apnée ne semblait pas devoir être attribuée à une paralysie périphérique (le malade bougeait encore les extrémités à l'incision) ni à une dépression excessive due au barbiturique ou à l'hyperventilation.

b) *Muscles de la respiration*

Au cours de la paralysie progressive de la curarisation, les muscles intercostaux et le diaphragme sont les derniers à subir l'effet du poison.

Ce phénomène a été expliqué de plusieurs façons : selon LAPICQUE (83), un muscle est d'autant plus sensible au curare que sa chronaxie est plus petite ; les muscles intercostaux et le diaphragme auraient donc une chronaxie plus grande. D'autres Auteurs attribuent cette différence à une variation du taux de curare au niveau de ces deux groupes musculaires, tandis que PRESCOTT (99) suggère que la paralysie s'installe selon un ordre phylogénique : les muscles qui ont été différenciés en dernier lieu seraient aussi les plus sensibles.

GRAHAM et HEATHCOTE (57) ont conduit une intéressante étude afin de déterminer si le diaphragme est vraiment plus résistant à la curarisation que les autres groupes de muscles. Ces Auteurs ont constaté que le diaphragme est moins sensible à la curarisation, aussi bien à l'excitation naturelle qu'à l'excitation artificielle.

Au cours de la curarisation, lorsque les muscles intercostaux sont paralysés et lorsque le diaphragme présente une nette parésie, on peut observer une mise en action des muscles accessoires de la respiration, accompagnée d'un phénomène, appelé par les Anglo-Saxons, « Tracheal tug ». On remarquera le plus souvent ce phénomène chez des malades, atteintes d'emphysème et où la cage thoracique est plus ou moins figée en expiration.

Le hoquet est un incident gênant et assez fréquent de la curarisation au cours des laparatomies hautes. Ce phénomène, signalé par un nombre considérable

d'Auteurs, peut survenir même chez les malades apnéiques profondément curarisés. Les divers traitements préconisés, tels que l'augmentation de la dose de curare, le renforcement de l'anesthésie ou le « rebreathing » sans absorption de CO_2 n'ont à nos yeux, pas toujours donné satisfaction.

Les muscles du larynx sont paralysés par des doses moyennes de curare (15 à 20 mg). De plus, le curare à forte dose (25 à 30 mg) semble déprimer par une inhibition vagale, les réflexes violents qui partent des voies respiratoires supérieures. Ce double mécanisme rend aisée une intubation trachéale sous anesthésie légère et sans risque de spasme laryngé.

c) Muscles lisses de l'arbre trachéo-bronchique

Dès 1935, WEST a signalé que l'injection intra-veineuse de curarine chez un malade atteint de tétanos, avait provoqué un spasme de la musculature bronchique. Depuis lors, un nombre considérable de cas ont été signalés dans la littérature.

Le spasme bronchique, qui est un accident assez rare de la curarisation, se rencontre le plus souvent lors d'une curarisation trop faible ou chez des sujets conscients. Certains l'ont attribué à une action histaminique des curares naturels. D'autres le considèrent comme étant l'effet d'une dépression élective des effecteurs nicotiniques lorsque les effecteurs muscariniques ne sont pas encore inhibés par de faibles doses de curare. Le bronchospasme cède le plus souvent à l'injection d'une nouvelle dose de curare. L'administration préventive d'un anti-histaminique ainsi que l'emploi d'une dose d'emblée suffisante de curare semblent devoir diminuer l'incidence de cette complication.

A l'encontre de ces constatations, BENDA, MAROGER et PAILLAS (5) attribuent à la d-tubocurarine, à doses bien calculées et suffisantes, une action broncho-émolliente, qui leur permet de pénétrer plus loin dans l'arbre bronchique. Cependant, ces Auteurs conseillent eux aussi de compléter la prémédication habituelle par un anti-histaminique de synthèse destiné à neutraliser l'action histaminique.

Effet du curare sur les glandes bronchiques

KERN rapporte que la d-tubocurarine n'a aucune influence sur les sécrétions trachéo-bronchiques. Cependant, l'hypersecrétion de mucus bronchique a été décrit par plusieurs Auteurs. C'est pour cette raison que l'administration d'une dose appropriée d'atropine ou de scopolamine dans la prémédication est à conseiller avant toute curarisation.

4. ACTION DU CURARE SUR LE TUBE DIGESTIF.

a) Les glandes salivaires.

Sous l'influence du curare, la salivation augmente chez l'homme et chez le chien (89) ; elle peut considérablement gêner la respiration au cours des interven-

tions. L'Auteur constate que cette salivation revêt une consistance et un caractère particuliers : elle est épaisse, fortement glaireuse, et persistante. Elle est prévenue par l'injection pré-opératoire d'une dose appropriée d'atropine ou de scopolamine.

b) *L'œsophage.*

La musculature œsophagienne du chien est constituée par des muscles striés et par des fibres lisses ; selon VULPIAN (117), la curarisation n'affecte que les premiers.

Chez l'homme, au cours des intubations trachéales sous curare, on peut constater un relâchement parfait de l'œsophage. Ceci facilite l'œsophagoscopie chez les sujets difficiles ; par contre, il augmente le danger de régurgitation en position de Trendelenbourg et chez les malades en obstruction intestinale.

c) *L'estomac*

L'action du curare sur la motilité gastrique est mal connue ; cette motilité est en effet fort complexe et se trouve sous le contrôle du système nerveux végétatif (19). Les contractions spontanées diminuent de même que l'inhibition vagale que provoque la déglutition. La sécrétion gastrique est peu influencée par la curarisation (47).

BINDA et MARTINETTO (11) ont récemment repris l'étude de la sécrétion gastrique au cours de la curarisation. Ces Auteurs constatent que l'injection de curare à doses non paralysantes, diminue sensiblement la sécrétion gastrique et qu'elle réduit de beaucoup sa stimulation par l'histamine. Leurs travaux semblent en contradiction avec les constatations antérieures de COMROE et de DRIPPS (33). BINDA et MARTINETTO insistent sur l'importance du facteur « dose » (infra-curarisante) et de la « voie d'introduction » (intra-musculaire) susceptibles de modifier les résultats et les effets neuro-végétatifs.

d) *L'intestin*

La d-tubocurarine, employée à doses cliniques, n'exerce pratiquement aucune influence sur le péristaltisme intestinal. Celui-ci obéit avant tout à la prémédication (opiacés) et à l'anesthésique administré. L'hyper-péristaltisme, qui accompagne souvent l'anesthésie au cyclopropane-curare (62), disparaît au cours des anesthésies pratiquées sous Pentothal-curare. L'Auteur a pu constater à plusieurs reprises que l'injection d'une dose de 15 à 20 mgr de tubocurarine fait cesser l'hyper-péristaltisme de l'analgésie rachidienne.

L'action du curare sur le tonus et la motilité intestinales a été étudiée au laboratoire. Des doses paralysantes diminuent la motilité intestinale et provoquent une certaine atonie (65). Ce phénomène serait causé par l'action nicotinique du curare sur le système neuro-végétatif ainsi que par une action directe sur les fibres

lisses. Selon LABORIT, le curare à doses infra-curarisantes, provoque par un effet muscarinique, une augmentation de ce péristaltisme. Ces différentes données soulignent à nouveau le rôle important du dosage et des voies d'introduction sur les effets curariques.

Il nous faut encore rapporter l'observation de COLE (29). Cet Auteur a constaté que des doses très élevées de curare (plusieurs multiples de la dose d'apnée) provoquent chez le chien, artificiellement oxygéné, des hémorragies intestinales accompagnées d'une diarrhée sanguinolente. Ces phénomènes disparaissent si l'on a soin d'éviter l'état de shock concomitant.

e) *Les Sphincters*

Les sphincters de l'œsophage, de l'estomac et du rectum sont relâchés lors de la curarisation. Ce relâchement facilite certains examens endoscopiques et l'on a pu observer, au cours de la gastroscopie, une dilatation complète du sphincter pylorique.

f) *Le Foie*

Le curare semble fort bien toléré par les insuffisants hépatiques et par les ictériques. Le dosage ne doit pas être diminué chez eux. Les recherches expérimentales de HARROUN (67), EVERETT (44) et COLLIER (32) prouvent que le curare n'est pas toxique pour le parenchyme hépatique et que son action n'est pas prolongée chez le chien partiellement hépatectomisé et néphrectomisé. Une fraction du poison est probablement détruite dans le foie.

5) SYSTÈME URO-GÉNITAL

a) *Les Reins*

Il semble que le curare n'exerce aucune action nocive sur le parenchyme rénal. La sécrétion urinaire diminue pendant la curarisation malgré une tension artérielle normale. Au cours de la décurarisation, l'on peut observer une diurèse de compensation abondante (89). L'élimination du curare par voie urinaire pourrait faire craindre son emploi chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. En clinique, l'état pathologique des reins peut prolonger la durée d'action d'une dose donnée de d-tubocurarine. Les expériences de laboratoire sur des chiens néphrectomisés ne sont pas concordantes : les uns ont constaté que le chien néphrectomisé réagit de la même façon à la curarisation qu'un chien normal (44) ; d'autres observent une prolongation de son action et une décurarisation complète mais plus lente (32).

b) *Utérus gravide*

WHITACRE et FISHER (121) furent les premiers à signaler l'emploi du curare au cours des opérations césariennes. Ces Auteurs constatent d'une part, que les

doses cliniques n'ont pas d'action sur la contraction utérine, d'autre part, que le curare, administré à la mère, ne semble avoir aucune influence sur la respiration du fœtus. GRAY (61) rapporte en 1947, 30 autres cas avec les mêmes résultats. Pour déterminer le passage éventuel de la d-tubocurarine à travers la barrière placentaire, HARROUN et FISHER ont réalisé une dizaine d'expériences sur des chiennes gravides. Ces Auteurs constatent que l'administration de doses de curare, paralysant la respiration de la chienne-mère, n'ont aucune influence ni sur les chiots, ni sur les contractions utérines du post-partum. Cependant, 0 mgr 6 de d-tubocurarine, injectés par le cordon ombilical au chiot nouveau-né, provoque immédiatement l'apnée et la mort. Ces expériences suggèrent l'imperméabilité, totale ou partielle, pour le curare, de la barrière placentaire de la chienne gravide.

F. Action sur le métabolisme.

Depuis CLAUDE BERNARD, on a constaté que la glycémie est augmentée au cours de la curarisation ; une partie du glucose peut apparaître dans l'urine ; cette hyperglycémie n'entraîne pas d'acétonurie et son origine n'est pas encore déterminée de manière satisfaisante.

BRACCI et LORENZINI (14) ont étudié récemment l'effet d'une curarisation énergétique et prolongée sur quelques constantes biologiques. Ils trouvent en premier lieu, une hyperglycémie progressive, tandis que la réserve alcaline diminue. Les globulines augmentent aux dépens des sérines, cependant que le taux des protéines reste constant.

L'hématocrite augmente au début, puis diminue. Ces Auteurs affirment que la température centrale est nettement abaissée. Cependant, la baisse de la température des animaux curarisés est moins importante que celle qu'on pouvait escompter. En effet, la production de chaleur étant surtout fonction de l'activité musculaire, on pouvait présumer que la curarisation complète provoquerait une forte baisse de la température.

Pourtant certains travaux expérimentaux de même que certaines observations cliniques montrent que la curarisation n'affecte pas ou très peu le mécanisme régulateur de la température. De même, le contrôle des convulsions par injections de curare chez des malades atteints de tétanos, ne peut prévenir l'hyperthermie finale de cette maladie (30). Ces observations tendent à prouver qu'à côté des muscles, d'autres organes (surtout le foie) peuvent intervenir dans la production de chaleur chez le sujet curarisé.

G. Action histaminique du curare.

Plusieurs effets secondaires dus à l'injection du curare ont été rapprochés de ceux provoqués par l'histamine.

Dès 1936, WEST (119) décrivait, dans des rares cas humains, ainsi que chez l'animal, des bronchospasmes. Il les attribua tout d'abord à la présence éventuelle d'impuretés, les préparations utilisées étant non purifiées. Cependant, l'injection de d-tubocurarine cristallisée peut reproduire les mêmes troubles ; il semble donc bien s'agir d'une action propre au curare. Ce bronchospasme a les mêmes caractères que celui dû à l'histamine.

Par ailleurs, l'injection intra-dermique de curare fait apparaître des papules urticariennes, reproduisant exactement la papule histaminique (33).

De plus, l'injection de curare dans une artère périphérique, a permis à ALAM (1) et ses collaborateurs, de retrouver une augmentation nette du taux d'histamine dans la veine correspondante. Enfin, l'hypotension artérielle enregistrée après injection rapide de fortes doses de curare semble reconnaître également un mécanisme histaminique : par dilatation veineuse, la tension artérielle générale baisse, pouvant, dans les cas graves, provoquer un collapsus cardiaque (18-64).

Il faut souligner, que ces effets histaminiques s'observent le plus souvent chez l'homme conscient, recevant des doses infra-liminales de curare.

Récemment, LABORIT (79) a étudié l'action neuro-végétative de faibles doses de curare injectées par voie intra-musculaire. Il estime que les effets histaminiques observés seraient, en fait, la résultante d'une action muscarinique du curare.

H. Les antagonistes de l'intoxication curarique.

L'action anti-curarisante de certains médicaments, tels que l'ésérine, ou la néostigmine, l'adrénaline, l'éphédrine, la Coramine, la guanidine et la vératrine semble liée à leur action anti-cholinestérasique. L'effet décurarisant est exalté par les ions potassium qui augmentent l'excitabilité des fibres musculaires (99).

Comme antagonistes du curare, l'ésérine et ses dérivés se sont révélés les plus efficaces chez les mammifères (95-104). L'antagonisme ésérine-curare est réciproque puisque les troubles de la contraction ésérinique peuvent être corrigés par le curare (36). Le chat, le lapin et le chien curarisés retrouvent leur motilité à la suite de l'injection de doses utiles d'ésérine. De plus, le même produit injecté préalablement, protège l'animal contre une dose mortelle de curare (76).

Une observation clinique similaire nous a été communiquée récemment :

Un malade reçoit pendant la nuit plusieurs injections successives de 1/2 mgr de Prostigmine ; le lendemain matin, à la salle d'opération, une dose paralysante de curare reste sans effet (66). Notons cependant que l'action antidotique de la Prostigmine est contestée par plusieurs Auteurs (99-74).

L'expérience de SMITH démontre que la paralysie diaphragmatique d'une curarisation énergique ne cède pas à 15 mgr de néostigmine. Par ailleurs, de fortes doses de néostigmine ne sont pas sans danger : le surdosage peut entraîner une

dépression bulbaire avec collapsus cardio-vasculaire plus ou moins grave (28-71-88), ainsi qu'un effet curarisant périphérique additif. Il semble que la néostigmine ne soit pas étrangère à la mort de plusieurs malades signalés récemment.

Personnellement, nous lui gardons cependant notre faveur. Une dose de 2 à 3 mgr de Prostigmine, associée à 1/2 mgr d'atropine et à 1 cm³ 5 de Coramine, favorise, à nos yeux, la décurarisation du malade tout en provoquant un réveil très rapide.

MC INTYRE estime que l'association éserine (0 mgr 7) atropine (1 mgr) et éphédrine (100 mgr) constitue le meilleur antidote du curare.

LA MÉTUBINE ET LA MÉCOSTRINE (31-113-116-124)

Récemment, deux nouveaux curarisants, qu'on peut considérer comme intermédiaires entre les curares naturels et les curares de synthèse, ont fait leur apparition sur le marché : il s'agit de la Métubine (di-méthyl-éther du iodure de d-tubocurarine ; *Eli Lilly et Co*) appelée encore M-Curare et de la Mécostrine (di-méthyl-éther du chlorure de d-tubocurarine ; *Squibb*).

1) *La Métubine* est présentée en solutions aqueuses stables (5 mgr par cm³). Elle serait trois fois plus active que la d-tubocurarine ordinaire. Comme autre avantage de ce produit, on cite l'absence d'effet histaminique et d'action centrale, cardio-vasculaire, ou neuro-végétative. Ce produit a déjà fait l'objet de plusieurs études expérimentales et cliniques : il semble apporter à la curarisation une plus grande marge de sécurité (bonne résolution musculaire sans dépression respiratoire marquée) et ses effets secondaires (bronchospasme-hypotension) semblent moins à craindre. De ce fait, il serait mieux toléré par le sujet conscient.

2) *La Mécostrine* (*Squibb*) présenterait les mêmes avantages. Elle est présentée en flacons de 10 cm³. Chaque cm³ de la solution contient 1 mgr du produit correspondant environ à 3 mgr de d-tubocurarine ordinaire.

Nous avons eu l'occasion d'essayer récemment la Mécostrine au cours d'une série d'opérations abdominales. A doses curarisantes, nous n'avons pas été impressionnés par l'absence de dépression respiratoire.

V. — HYPOTHÈSES SUR LE MÉCANISME D'ACTION DES CURARES NATURELS

L'étude de la transmission neuro-musculaire et celle des phénomènes de curarisation ont donné lieu à un grand nombre de travaux expérimentaux. De nombreuses théories ont été à ce jour, proposées pour expliquer les phénomènes observés. Seules deux grandes théories s'affrontent.

Selon LAPICQUE (83), la transmission neuro-musculaire serait essentiellement un phénomène électrique. Le muscle et le nerf ont, à l'état normal, une chronaxie identique (isochronisme neuro-musculaire). Le curare, poison musculaire, augmente la chronaxie du muscle tout en laissant la chronaxie du nerf inchangée. Ainsi s'établit une différence de chronaxie (hétéro-chronisme neuro-musculaire) qui rend l'onde nerveuse électrique incapable d'éveiller dans le muscle le phénomène électrique préalable à la contraction.

La théorie chimique ou humorale s'oppose à cette conception purement électrique. Elle a pris naissance à la suite des observations de LANGLEY (82) qui imagina dans la fibre musculaire squelettique des vertébrés, l'existence d'une « substance réceptrice » sous la dépendance trophique du muscle. Cette substance capte l'influx nerveux, le transmet, et provoque ainsi la contraction musculaire. Le curare inhibe l'action de la substance réceptrice. Dans la suite, cette substance réceptrice fut identifiée, par DALE (39) et son école, à l'acétylcholine. Cette conception nouvelle permet de classer les curares dans le groupe des poisons cholinergiques. Ce classement facilite l'interprétation de certaines propriétés pharmacodynamiques secondaires de la drogue, tels son effet nicotinique (paralyse des synapses ganglionnaires) et l'action décurarisante des substances anti-cholinestérasiques.

Remarquons, toutefois, qu'aucune des deux théories en présence ne permet d'expliquer entièrement tous les faits d'observation.

Nous désirons cependant, dans un but de synthèse, présenter, à la lumière des travaux récents, (20-35-41-48-53-78), un essai d'interprétation des mécanismes de la curarisation. Cet essai reste imparfait et est donné à titre provisoire.

La transmission du nerf au muscle peut, en première approximation, être assimilée à une transmission synaptique. Le lieu de cette synapse est la plaque ou sole motrice (*endplate*). Cette dernière n'est pas une structure anatomique distincte du muscle ; elle est simplement une région différenciée au point de vue morphologique et fonctionnel de la substance musculaire ; on peut l'assimiler à la sole nucléée de KUHNE (grande richesse en noyaux ; métabolisme élevé). La notion de cette formation synaptique intermédiaire nous permet de distinguer dans le mécanisme de la transmission neuro-musculaire, deux phases distinctes :

en premier lieu, la transmission du nerf à la plaque motrice (nerve *endplate*), ensuite la transmission de la plaque motrice au muscle (*endplate-muscle transmission*).

Sans vouloir trancher la question d'une transmission humorale, cholinergique ou d'une transmission électrique au niveau de la jonction myoneurale, il nous faut cependant reconnaître que ce sont plus spécialement les recherches sur l'activité-électrique de la plaque motrice (potentiels de plaque motrice : p. p. m. ou *endplate potentials* : e. p. p.) qui ont permis d'éclaircir quelque peu les phénomènes de

transmission, de curarisation et de décurarisation à la jonction myoneurale. Aussi est-ce par l'énoncé de ces résultats que nous commencerons notre exposé.

Lorsqu'un agent curarisant quelconque a réalisé le blocage de transmission neuro-musculaire, la stimulation du filet nerveux moteur afférent désormais incapable d'éveiller dans le muscle une réponse mécanique produit encore dans cette portion différenciée et bien localisée du muscle que l'on appelle la plaque motrice, une différence de potentiel non propagée appelée potentiel de plaque motrice (endplate potential — é. p. p.).

Cette découverte nous permet de définir d'une manière précise les conditions du blocage de transmission neuro-musculaire (curarisation).

1° L'excitabilité électrique directe des fibres musculaires doit persister.

2° Le muscle ou plus exactement la plaque motrice doit répondre électriquement (potentiel non propagé) à un influx nerveux moteur afférent. La transmission nerveuse elle-même n'est donc interrompue en aucun point.

Étudions maintenant avec quelques détails l'activité électrique de la plaque motrice et les modifications que les divers poisons curarisants peuvent y produire.

1° En premier lieu, le potentiel de plaque motrice, que l'on enregistre au moment où le blocage de transmission est réalisé, est un potentiel négatif, non propagé et rapidement décroissant. On ne peut le mettre en évidence que dans la région de la plaque motrice, région à partir de laquelle son amplitude décroît rapidement et aucune différence de potentiel ne peut être enregistrée au niveau de la région aneurale du muscle. Signalons que le caractère non propagé de ce potentiel de plaque motrice, permet de le comparer à une variation électronique naissant au niveau de cette portion du muscle. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

2° En ce qui concerne la morphologie ainsi que les paramètres voltage et durée de cette onde de plaque motrice, il existe certaines divergences dans la littérature qui tiennent, soit à la nature des agents curarisants utilisés, ceux-ci ayant la propriété de modifier autant la forme de cette onde que son amplitude ou sa durée, soit à certaines erreurs instrumentales telles que la constante de temps des amplificateurs utilisés.

On peut cependant d'une manière très générale décrire à ce potentiel de plaque motrice deux parties distinctes : d'abord une phase ascendante rapide dont la durée se situe entre 1 et 2 ou 3 millisecondes et une phase descendante lente, quelques fois complexes présentant un « rebound » ou une modification de la pente en cours de route ; la durée de cette phase est d'interprétation difficile car la variation électrique se rapproche asymptotiquement de zéro, mais elle est de l'ordre de quelques dizaines à quelques centaines de millisecondes.

Enfin, il existe un délai de 1 à 2 millisecondes entre le moment où l'influx nerveux moteur atteint le muscle et le début de l'onde négative ; ce délai qui a la

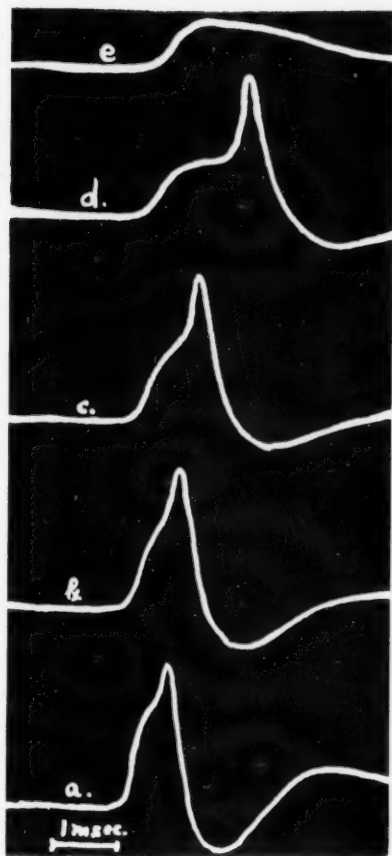


FIG. 1.

Cette figure nous montre le potentiel de plaque et le potentiel de la fibre musculaire (potentiel diphasique propagé) l'un et l'autre enregistrés à la jonction myoneurale.

a. État normal : dans cette expérience, le potentiel de plaque motrice atteint 70 % de l'amplitude totale.

b. c. d. Stades successifs de la curarisation : l'amplitude du potentiel de plaque motrice diminue ; la pente de la phase ascendante décroît mais le délai nerf — plaque motrice n'est pas modifié. (A noter que la diminution de la pente fait apparaître le potentiel de fibre de plus en plus tard au fur et à mesure que progresse la curarisation. Il est de ce fait possible que la curarisation amène un allongement du délai plaque motrice — muscle qui, normalement est voisin de zéro).

e. Potentiel de plaque motrice seul (curarisation) : l'amplitude est de 30 à 40 % de l'amplitude totale.

valeur d'un délai synaptique existe donc au niveau de l'interface nerf-plaque motrice.

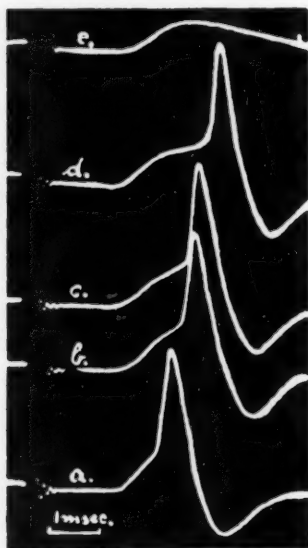


FIG. 2.

Enregistrement à brève distance de la plaque motrice. Le p. p. m. atteint environ 30 % de l'amplitude totale et une légère réduction de cette hauteur amène la curarisation.

L'amplitude du potentiel de plaque motrice revêt également une importance capitale, car l'expérience nous apprend qu'elle est la variable fondamentale dont les modifications vont permettre, soit d'assurer la transmission du nerf au muscle, soit de réaliser le blocage de cette même transmission. Si nous partons d'une préparation curarisée sur laquelle on enregistre un potentiel lent de plaque motrice, nous observons que sous l'influence d'un agent décurarisant, l'amplitude de ce potentiel lent augmente et l'on voit bientôt apparaître au voisinage de son sommet un potentiel bref, potentiel d'action de muscle, lequel se propage et s'accompagne d'une contraction musculaire visible. Nous sommes donc à ce moment au niveau du potentiel critique de curarisation.

Diverses recherches ont pu déterminer que le blocage de transmission est réalisé lorsque l'amplitude du potentiel de plaque motrice a été réduit au tiers environ de sa valeur normale ; nous devons souligner qu'un phénomène analogue

s'observe sur le nerf ; là également, la transmission le long de la fibre n'est assurée que si le potentiel d'action naissant à un endroit donné acquiert une amplitude suffisante pour provoquer la stimulation de la région immédiatement voisine. Cependant, la marge de sécurité est plus grande sur la fibre nerveuse où le blocage n'est réalisé que si le potentiel d'action est réduit au dixième environ de sa valeur normale.

Ajoutons enfin, car ce phénomène est d'importance dans une théorie générale de la transmission neuro-musculaire, que le potentiel négatif de plaque motrice est susceptible de sommation lors d'une stimulation répétitive du filet nerveux moteur afférent.

Arrivés à ce point de notre exposé, nous pouvons nous résumer en disant qu'un influx nerveux moteur arrivant à la plaque motrice y induit après un certain délai, une variation négative de potentiel dont l'amplitude soumise aux lois de la sommation trans-synaptique, dépend de la profondeur de la curarisation. Ajoutons que divers travaux ont pu démontrer que le délai de transmission neuro-musculaire à l'état normal, était le même que le délai observé entre l'influx nerveux et le départ de l'onde lente sur le muscle curarisé. Nous avons ainsi apporté quelques précisions à la première phase du mécanisme de la transmission neuro-musculaire ; à savoir la transmission du nerf à la plaque motrice, et nous avons appris que les agents curarisants peuvent réduire l'amplitude du potentiel de plaque motrice sans modifier le délai synaptique observé à ce niveau.

En ce qui concerne maintenant le mécanisme de la transmission de la plaque motrice au muscle, nous devons ajouter deux remarques complémentaires :

1) Nous avons signalé qu'un potentiel de fibre musculaire apparaissait sur la crête de l'onde de plaque motrice, lorsque l'amplitude de cette onde atteignait un certain niveau appelé potentiel critique de curarisation.

On pourrait s'imaginer que ce niveau critique de curarisation présente une valeur constante ; en fait il n'en est rien et les observations expérimentales ont montré que ce niveau était variable suivant l'agent curarisant ou décurarisant utilisé. Tel poison en déprimant fortement l'onde lente de plaque motrice, laissera encore apparaître un faible potentiel d'action musculaire ; tel autre pour dépression moins prononcée de l'onde lente aura déjà réalisé le bloc de transmission ; sans doute ces variations de niveau ne sont-elles pas très importantes ; néanmoins si nous considérons l'onde lente de plaque motrice comme le facteur stimulant de l'activité musculaire, nous devons admettre que certains poisons curarisants et décurarisants ont la propriété de modifier l'excitabilité des fibres musculaires vis-à-vis de leur stimulant physiologique qu'est l'onde de plaque motrice.

2) Un deuxième point concerne le délai dans la transmission de la plaque motrice à la fibre musculaire. Nous avons signalé que le délai de transmission neuro-musculaire à l'état normal, était le même que le délai observé entre l'influx

nerveux et le départ de l'onde lente sur le muscle curarisé. Il semble par conséquent que sur une préparation neuro-musculaire normale, non curarisée, le délai dans la transmission de la plaque motrice au muscle lui-même soit nul ou en tous cas non mesurable. Ceci ne peut nous surprendre si nous considérons la plaque motrice comme une portion différenciée du muscle, il n'y a donc pas là de transmission hétérogène (même tissu) ou de jonction synaptique ; rien de surprenant par conséquent qu'il n'y ait pas de temps perdu mesurable dans cette transmission. En est-il de même sur une préparation curarisée ? Il est difficile de donner à cette question une réponse valable, étant donné son caractère presque antinomique avec la définition même de la curarisation.

Cependant si nous nous plaçons au moment où le niveau critique de curarisation vient d'être atteint, au moment où un faible potentiel d'action musculaire apparaît sur l'onde lente, il est possible qu'il y ait un certain temps perdu entre le départ de l'onde lente de plaque motrice et le début du potentiel d'action musculaire. Cependant ce temps perdu ne peut être que minime.

Nous allons maintenant exposer brièvement les corrélations pharmacologiques avec les phénomènes électriques que nous venons de décrire.

Tout d'abord l'action des deux substances pharmacologiques les plus en cause : la curarine et l'acétylcholine aux dilutions appropriées. La curarine possède la propriété de réduire l'amplitude du potentiel de plaque motrice et le blocage de transmission neuro-musculaire est réalisé lorsque cette amplitude a été réduite au tiers de sa valeur normale. De plus la phase descendante de ce potentiel est rapide.

Certaines observations expérimentales nous permettent également de dire que la curarine ne modifie pas l'excitabilité des fibres musculaires pour l'onde lente de plaque motrice.

La réalisation d'un blocage de transmission neuro-musculaire par l'acétylcholine est chose beaucoup plus malaisée, étant donné l'hydrolyse rapide de cette substance par la cholinestérase concentrée au niveau de la plaque motrice ; il faut avoir recours aux anticholinestérases, et parmi celles-ci l'ésérine est peu efficace, comme si la cholinestérase du muscle était peu sensible à cet alcaloïde ; tout au moins cette hypothèse est-elle valable pour l'espèce animale la plus étudiée à ce point de vue, la Grenouille. En présence de Prostigmine par contre, le blocage neuro-musculaire par l'acétylcholine est beaucoup plus facile à obtenir ; dans ces conditions l'amplitude du potentiel de plaque motrice décroît comme sous l'action de la curarine, mais le blocage de transmission est réalisé pour une amplitude plus élevée de ce potentiel que sous l'effet de la curarine ; nous devons donc admettre qu'en plus de son action déprimante sur le potentiel de plaque motrice, le mécanisme curarisant de l'acétylcholine s'exerce également par une élévation du seuil d'excitabilité des fibres musculaires pour l'onde lente de plaque motrice. (FIG. 3).

En ce qui concerne la forme du potentiel de plaque motrice sous l'influence de l'acétylcholine-Prostigmine, sa phase descendante est notablement allongée, aussi bien en stimulation unique qu'en stimulation répétitive. Ce même allongement de la phase descendante s'observe lorsqu'à l'action de la curarine s'ajoute celle de la Prostigmine. Signalons dès à présent, que cet allongement de la phase descendante du potentiel de plaque motrice sous l'influence de l'acétylcholine, allongement qui traduit la persistance d'une polarisation négative à ce niveau, pourrait traduire l'existence d'un mécanisme cholinergique tardif et prolongé de la transmission neuro-musculaire.

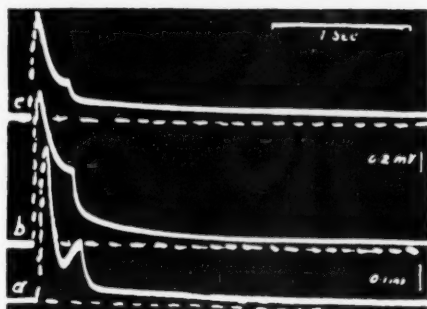


FIG. 3. — Influence de l'acétylcholine-prostigmine sur le potentiel de plaque motrice (couteurier de la grenouille).

En réponse à une stimulation itérative, le potentiel de plaque motrice présente une phase descendante en deux étapes. Sous l'effet du curare (a) le retour à zéro se fait plus rapidement que sous l'effet de l'acétylcholine (+ prostigmine). Les trois tracés sont enregistrés au moment de la curarisation. Il semble donc que l'acétylcholine à la concentration curarisante entretienne une polarisation cathodique prolongée à la place motrice.

Parmi les autres substances pharmacologiques étudiées nous envisagerons d'abord l'action des ions K^+ qui réduisent l'amplitude du potentiel de plaque motrice, mais contrairement à l'acétylcholine augmentent l'excitabilité des fibres musculaires pour l'onde lente de plaque motrice.

Les ions Ca^{++} , agents décurarisants, augmentent l'amplitude du potentiel de plaque motrice, mais diminuent l'excitabilité des fibres musculaires pour le potentiel stimulant. Nous retrouvons ici l'antagonisme $K^+ - Ca^{++}$.

D'autres agents décurarisants tels que la guanidine ou la vératrine augmentent également l'amplitude du potentiel de plaque motrice. Une polarisation négative modérée appliquée sur le point moteur agit à la manière de l'acétylcholine, relève l'amplitude de l'onde lente, mais relève également le seuil d'excitabilité des fibres musculaires pour le potentiel stimulant.

En présence de ces données expérimentales, nous pouvons tenter une interprétation générale, tout au moins approximative du mécanisme de la transmission neuro-musculaire et des phénomènes connexes de curarisation et de décurarisation.

On sait que s'affrontent la théorie électrique et la théorie chimique humorale. Remarquons dès l'abord que la transmission neuro-musculaire rentre dans le cadre général de toutes les transmissions synaptiques et finalement s'intègre dans le mécanisme des transmissions nerveuses en général.

Comme dans toute formation synaptique, nous avons dès le début de notre exposé fait remarquer que la transmission neuro-musculaire pose deux problèmes distincts :

Le premier est le mécanisme par lequel un influx pré-synaptique est capable d'éveiller dans la cellule post-synaptique, un potentiel synaptique, en l'occurrence le potentiel lent négatif de plaque motrice.

Le second est l'initiation d'un influx propagé dans la cellule post-synaptique par le potentiel catélectrotonique évoqué dans cette cellule. La solution à cette seconde question est aisée, elle rentre en effet dans le cadre général du mécanisme de la dépolarisation des membranes semi-perméables et de l'inhibition d'un influx propagé sous l'effet d'une polarisation-négative (catélectrotonus).

Quant au premier mécanisme, il peut être, soit chimique, soit électrique et en fait il est fort probable qu'il soit les deux à la fois.

Arrêtons-nous d'abord un instant à la théorie de l'isochronisme neuro-musculaire. On sait que selon cette théorie, la transmission au travers d'une membrane synaptique ne serait réalisée que si les caractères chronologiques de l'excitabilité électrique des tissus pré- et post-synaptiques sont très voisins ; pratiquement dans le cas qui nous intéresse la chronaxie du nerf et celle du muscle pourraient au maximum différer de moitié. En fait nous savons que le stimulant de la plaque motrice-cellule post-synaptique — est l'influx nerveux pré-synaptique et la théorie chronologique de la transmission resterait intacte s'il existait une relation étroite et inamovible entre la chronaxie du nerf et ses autres propriétés fonctionnelles, telle que l'amplitude de son potentiel d'action ou encore sa vitesse de propagation. Mais divers travaux ont montré qu'il n'en est rien ; en effet l'amplitude du potentiel d'action du nerf peut tomber au dixième environ de son amplitude normale, valeur critique en deçà de laquelle il n'est même plus capable de se propager et cependant la chronaxie nerveuse ne s'est pas modifiée. Nous devons donc reconnaître que la théorie de l'isochronisme n'est plus défendable, dans le mesure même où elle ne tient pas compte de cette dissociation entre l'excitabilité électrique du nerf et ses autres propriétés fonctionnelles responsables des mécanismes de transmission.

Nous voyons également que si nous ne nous limitons plus aux critères d'excitabilité, la théorie électrique reprend ses droits. En effet, nous voyons que l'influx nerveux, s'il atteint un potentiel suffisant éveille dans la cellule post-synaptique

une variation électrotonique dont l'amplitude est également suffisante pour provoquer un potentiel propagé de fibre musculaire. Et sous l'effet de la curarisation l'amplitude de cette variation électrotonique s'atténue, cependant le curare n'exerce aucune action notable sur l'influx nerveux ; nous devons donc admettre que son point d'attaque est la plaque motrice dont il modifie les propriétés réactionnelles vis-à-vis du courant d'action nerveux.

Par quels mécanismes l'acétylcholine intervient-elle à la jonction myoneurale ? Nous avons vu que lorsque sa concentration est suffisante, favorisée par une substance anti-cholinestérasique telle que la Prostigmine, l'acétylcholine agit de la même façon que le curare, réduisant l'amplitude du potentiel de plaque motrice. Mais l'étude des stimulations itératives nous met en évidence un phénomène que la stimulation isolée laissait déjà prévoir.

Sous l'action de l'acétylcholine le potentiel de plaque motrice présente un retour beaucoup plus lent à zéro. Le médiateur cholinergique agirait donc par l'intermédiaire d'un catélectrotonus prolongé et nous savons d'autre part que cette variation électrotonique est susceptible de se sommer.

La comparaison entre les résultats de la stimulation isolée et ceux de la stimulation itérative, nous permet d'entrevoir ce qui peut être un moyen terme ou une synergie entre les deux mécanismes, électrique et humoral de la transmission neuro-musculaire.

Le potentiel d'action nerveux arrivant isolément à la plaque motrice, peut y provoquer une dépolarisation par un mécanisme électrochimique sur lequel nous n'insisterons pas, mais dans lequel intervient certainement une libération d'ions K^+ , cette dépolarisation se traduit graphiquement par le catélectrotonus de plaque motrice, lequel à son tour induira la potentiel propagé de fibre musculaire. Mais il faut tenir compte que dans la pratique courante de la nature, cette stimulation isolée n'est jamais réalisée ; la stimulation est toujours répétitive, continue ou discontinue et nous entrevoyons ici le rôle probalbe de l'acétylcholine ; libérée à la jonction myoneurale au moment où l'influx nerveux y arrive, son hydrolyse rapide favorisée par une concentration cholinestérasique élevée à ce niveau aurait pour conséquence de faciliter la transmission, de maintenir ouverte ou entr'ouverte la barrière qui vient d'être franchie. Et l'on conçoit ainsi qu'une anticholinestérase comme la Prostigmine, empêchant cette hydrolyse rapide empêchera également l'acétylcholine de jouer son rôle de lubrifiant à la jonction myoneurale ; ou n'en retrouve plus que des vestiges sous la forme d'une variation électrotonique prolongée.

Quant au mécanisme intime par lequel le curare ou les agents curarisants en général, agiraient sur la plaque motrice, aucune indication expérimentale précise, ne nous permet de l'élucider pour le moment. D'après l'hypothèse sur laquelle on s'appuie le plus généralement, ces substances auraient la propriété de réduire

ou même de faire disparaître la polarisation préexistante de la plaque motrice ; elles tendraient en somme à annihiler la différence de potentiel existant entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane semi-perméable existant à ce niveau.

VI. — EMPLOIS CLINIQUES DU CURARE

CLAUDE BERNARD (9), un des premiers, a songé aux applications thérapeutiques du curare en raison de ses propriétés résolutes sur le muscle. Plusieurs essais furent bientôt tentés dans des cas de rage, de tétanos, d'intoxication strychniques, etc. Les essais échouèrent à cause de l'impureté des produits utilisés, de l'inconstance de leur action et de l'imprécision de leur dosage.

La découverte par KING en 1935, de la d-tubocurarine, produit pur et cristallisé, suscite un nouvel intérêt pour le curare et donne une impulsion nouvelle à ses applications cliniques. Dorénavant, il devient possible de provoquer un blocage constant et sélectif de la jonction myo-neurale et, par un dosage approprié, d'obtenir une résolution musculaire allant de l'hypotonie jusqu'à la paralysie complète.

C'est sur l'intensité du blocage neuro-musculaire proportionnel à la dose qu'est fondé l'emploi thérapeutique du curare. De plus, son utilité s'étend à certains effets neuro-végétatifs. De fortes doses bloquent les synapses sympathiques tandis que, selon LABORIT (79), des doses infra-liminales inhibent spécialement les effecteurs nicotiniques et n'affectent pas ou très peu les effecteurs muscariniques. Dans ce sens, l'emploi du curare, administré par voie intra-musculaire, à petites doses répétées, s'indique dans plusieurs affections médico-chirurgicales.

Ces données nous permettent d'envisager l'utilisation du curare dans des circonstances variées :

A. Effet paralysant par blocage neuro-musculaire total ou sub-total.

- a) en chirurgie, on obtient la résolution musculaire et on élimine certains réflexes indésirables au cours des interventions sous anesthésie légère ;
- b) dans la convulsivothérapie on prévient les accidents traumatiques ;
- c) dans le tétanos et dans les intoxications strychniques graves on atténue les crises convulsives et l'asphyxie.

Dans ces indications, l'emploi du curare reste délicat : une dose trop faible ne donne pas de résultats satisfaisants ; une dose efficace, par contre, peut entraîner une paralysie respiratoire. Tout doit donc être prévu pour effectuer la respiration artificielle par insufflation pulmonaire.

B. Effet modérateur par blocage partiel.

Selon SCHLESINGER, cité par BENDA (4), l'on peut envisager les indications suivantes :

- a) les contractures musculaires d'origine traumatique,
- b) les paraplégies spasmodiques,
- c) les encéphalopathies chroniques de l'enfance (displégies),
- d) la rigidité parkinsonienne,
- e) les poliomyélites antérieures aiguës.

Cet effet modérateur est obtenu de la meilleure façon par des injections intramusculaires. Celles-ci présentent l'avantage supplémentaire d'une action douce, progressive et prolongée tout en réduisant le danger d'arrêt respiratoire au minimum. La dose va de 0,1 à 0,4 mgr par kg de poids corporel ; l'effet apparaît après un délai de 20 minutes à une demi-heure et persiste durant 4 à 8 heures. Afin de prolonger encore cette action, SCHLESINGER (107) a proposé l'administration de curare en suspension oléo-cireuse ; de même, l'association curare-Subtosan retard semble également pouvoir donner de bons résultats.

C. Emploi du curare pour son effet neuro-végétatif.

a) Les doses de curare, susceptibles d'arrêter la respiration semblent bloquer la transmission synaptique neuro-végétative.

Cette action présente un intérêt clinique : BURSTEIN (23), par exemple, a montré que le curare peut prévenir durant une intervention, l'apparition de certains réflexes végétatifs indésirables.

b) Comme nous l'avons déjà signalé, LABORIT accorde une grande importance à l'action de doses non-paralysantes du curare.

Celles-ci bloqueraient électivement les effecteurs nicotiniques du système neuro-végétatif tout en n'affectant que très peu les effecteurs muscariniques. Cette action serait intéressante dans le traitement de plusieurs affections médico-chirurgicales et notamment : l'hypertension artérielle, l'artérite oblitérante, la phlébite, l'atonie intestinale, la dysménorrhée, etc. De plus, LABORIT (80) a étudié l'effet de doses infra-limaires de curare sur l'utérus. Il trouve que ces doses augmentent les contractions rythmiques, provoquent une contracture du col, relèvent le seuil de la sensibilité douloureuse et ne semblent pas influencer le tonus utérin. En conséquence, cet Auteur propose des doses infra-limaires de curare pour accélérer la période d'expulsion de l'accouchement. La contracture du col qui en résulte peut se combattre par l'administration simultanée de Spasmalgine.

D. Emploi du curare comme adjuvant diagnostique.

a) Dans les cas frustes de myasthénie, l'administration d'une très petite quantité de curare (1/40 à 1/60 de la dose curarisante normale) accentue les symptômes jusqu'à la paralysie respiratoire éventuelle.

b) Dans les lombalgies, la curarisation est utile au diagnostic différentiel. La douleur, provoquée par un spasme musculaire disparaît après l'administration de curare ; au contraire, la douleur due à une irritation radiculaire n'est pas modifiée.

Nous ne pouvons terminer ce chapitre sans dire un mot de la synergie d'action du curare et des anesthésiques généraux et de l'influence de la curarisation sur le choc opératoire.

E. La synergie curare-anesthésiques généraux.

La question d'une synergie dans l'action du curare, associée à celle d'un anesthésique général a suscité de nombreuses controverses et est défendue par de chauds partisans. Le curare serait susceptible d'augmenter l'efficacité narcotique des anesthésiques généraux ; il s'agirait donc d'une potentialisation qui permet une réduction considérable de la dose de l'anesthésique et la prolongation de sa durée d'action.

GRAY et HALTON (60) sont les premiers à signaler l'exaltation apparente du pouvoir narcotique du Pentothal sous l'effet d'administration simultanée de curare. Une relation semblable est constatée ultérieurement par un grand nombre d'observateurs pour d'autres anesthésiques tels que le protoxyde d'azote, l'éther, le trichloréthylène, etc.

En réalité, il est bien exact qu'une anesthésie générale s'obtient avec des doses de narcotique nettement moindres chez le sujet curarisé. Personnellement, nous ne pensons cependant pas qu'il s'agisse ici d'une synergie médicamenteuse vraie. En effet, la résolution du tonus musculaire et la paralysie périphérique que provoque le curare abaissent la vitalité du malade et rendent l'action de l'anesthésique plus aisée et plus efficace. Ce point de vue est également adopté actuellement par GRAY (58) apportant ainsi un correctif à ces conceptions antérieures. Cet Auteur a pu constater, au cours d'une nouvelle série d'expériences sur volontaires, que le curare ne diminue pas la sensibilité à la douleur et qu'il ne prolonge pas l'action hypnotique ou anesthésiante d'une dose déterminée de Pentothal.

Toutefois, il reste possible qu'une curarisation prolongée et énergique puisse faciliter et renforcer l'anesthésie en abaissant légèrement le métabolisme basal, en déprimant les centres ou en agissant sur le système neuro-végétatif.

F. Curarisation et choc opératoire.

Pour beaucoup d'anesthésistes, les curares auraient la propriété de prévenir ou d'atténuer le choc opératoire. Ils joueraient le rôle de véritables substances antichoc. Effectivement, une anesthésie chirurgicale combinée à la curarisation va le plus souvent de pair avec un choc opératoire minime ou même inexistant.

Il semble cependant que l'explication de ce phénomène puisse, plus rationnellement, être trouvée ailleurs que dans une hypothétique propriété antichoc des curares. En effet, la curarisation permet de pratiquer l'intervention chirurgicale sous une anesthésie générale légère qui préserve intacts le mécanisme vaso-moteur et les mécanismes de compensation. Il en résulte que le malade ne subit pas les perturbations plus ou moins graves d'une anesthésie profonde, en partie responsable du choc opératoire.

Néanmoins, il est possible que les effets neuro-végétatifs des curares aient un certain rôle protecteur à jouer au niveau des mécanismes cardio-vasculaires et de régulation thermique ; dans ce sens, ils pourraient posséder un certain pouvoir antichoc.

Ce rapport, qui est encore incomplet, n'aurait pu être mené à bonne fin, sans la collaboration et l'aide de plusieurs de mes amis. Il m'est donc agréable de leur rendre justice et de leur exprimer ici ma profonde gratitude : les documents bibliographiques, leur dépouillement, la conception, la rédaction et la correction de ce rapport possèdent chacun leur créancier ; à chacune de ces étapes, ma reconnaissance veut toucher tous ceux qui ont contribué à donner quelque valeur à ce travail.

VII. — RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALAM (M.) et al. — *Journ. Phys.*, 1939, 95 : 148.
2. ANGERA (P. M.). — *De Orbo Novo* (1516), New-York, 1912.
3. BAISSAIT (A.), LAPORTE (Y.) et GREZÈS-RUEFF (F.). — *J. Phys.*, 1949, 41 : 275. *Toulouse Méd.*, 1949, 11.
4. BENDA (R.). — *Le Curare, Physiologie générale et indications thérapeutiques* (Paris, 1948).
5. BENDA (R.) et al. — *Presse Médicale*, 1947, 34 : 394.
6. BENNETT (A. E.) et CASH (P. T.). — *Psychiatric. quart.*, 1941, 15 : 351.
7. BENNETT (A. E.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1940, 114 : 322 ; *Am. J. Med. Sc.*, 1941, 202 : 102.
8. BERNARD (Cl.) et PELOUZE. — *Recherches sur le Curare, C. R. de l'Ac. Sc.*, Paris, 1850, 31 : 533.
9. BERNARD (Cl.). — *Leçons sur les substances toxiques*, Paris, 1857.
10. BEZOLD (A.). — *Arch. F. Anat. u. Wissensch. Med.*, 1860, 168 : 378.
11. BINDA (B.) et MARTINETTO (G.). — *Archivio Sc. med.*, 1949, 54 : 87.
12. BOEHM (R.). — *Arch. Pharm.*, 1897, 253 : 660.
13. BOUSSINGAULT et ROULIN. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1828, 39 : 24.
14. BRACCI (U.) et LORENZINI (L. E.). — *Giorn. Ital. Anesth.*, 1949, 15 : 171.
15. BREMER, TITECA et VANDERMEIREN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 96 : 704.
16. BROCKLESBY (R.). — Letter to the president of the royal Society. *Phil. Tr. Roy. Soc.*, London ; 1747.
17. BRODIE. — *Lettres à Flourens. Union méd.*, Paris, 1859.
18. BROWN (W. M.). — *Anesthesia*, 1949, 4 : 108.
19. BROWN (G. L.) et FELDBERG (W. J.). — *J. Phys.*, 1936, 86 : 10.

20. BULLOCK et al. — *J. of Neurophysiol.*, 1947, 10 : 11.
21. BURMAN (M. S.). — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1940, 69 : 143.
22. BURMAN (M. S.). — *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1939, 41 : 307.
23. BURSTEIN (C. L.) et al. — *Anesthesiology*, 1950, 11 : 409 ; *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1949, 70 : 718.
24. CHASE (H. F.). — *J. Pharmacol.*, 1944, 82 : 266.
25. CHASE (H. F.) et LEHMAN (A. J.). — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1942, 75 : 265.
26. CHEYMOL (J.). — *Actualités Pharmacologiques*, Paris, 1949. (277 références).
27. CICARDO (V. H.). — *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1937, 13 : 121.
28. CLUTTON-BROCK (J.). — *Brit. Med. J.*, 1949, June, 4.
29. COLE (F.). — *Anesthesiology*, 1946, 7 : 190.
30. COLE (F.). — *Lancet*, 1934, 2 : 475 ; *Brit. Med. J.*, 1935, 1 : 126.
31. COLLIER (H. O.). — *Brit. Med. J.*, 1950, 1 : 1293.
32. COLLIER (H. O.) et al. — *Nature*, 1948, 161 : 817.
33. COMROE (J. H.) et DRIPPS (R. D.). — *Anesthesiology*, 1946, 7 : 3.
34. CONDRAMINE (de la). — Cité par Didot : *Histoire générale des Voyages*, Paris, 1757.
35. COPPEE (G.). — *Arch. Intern. Physiol.*, 1943, 53 : 327 (393 réf.).
36. COWAN (S. L.). — *J. Physiol.*, 1938, 93 : 215.
37. CRAIG (L. E.). — *Chem. Rev.*, 1948, 42 : 285.
38. CULLEN (S. C.). — *Surgery*, 1943, 14 : 261.
39. DALE (J. C.) et al. — *J. Phys.*, 1936, 86 : 353.
40. DRIPPS (R.) et SERGENT (N.). — *Anesthesiology*, 1947, 8 : 241 (20 réf.).
41. ECCLES (F.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sciences*, 1946, 47 : 429.
42. EDWARDS (P. M.). — *Anesthesia*, 1948, 3 : 160.
43. EULER (U. S. von) et WAHLUND (H.). — *Acta Phys. Scand.*, 1941, 2 : 327.
44. EVERETT (G. M.). — *J. Pharmacol.*, 1948, 92 : 326.
45. EVERETT (G. M.). — *Federation Proc.*, 1947, 6 : 101.
46. FEITELBERG (G.) et PICK (E. P.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, 49 : 654.
47. FELDBERG (W.) et HOLMES (B.). — *J. Phys.*, 1941, 99 : 3.
48. FILLENZ et HANAFIN. — *J. of Neurophys.*, 1947, 10 : 189.
49. FOLKERS (K.) et al. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59 : 1580 ; 1940, 62 : 436 ; 1941, 63 : 1544.
50. FOLKERS (K.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1938, 27 : 689.
51. FONTANA (F.). — *Traité sur le venin de la vipère et sur les poisons américains*. Florence, 1781.
52. FOREGGER (R.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1950, 142 : 1344.
53. GEETS (W.). — *Arch. Intern. Physiol.*, 1947, 54 : 372.
54. GILL (R. C.). — *White waters and black magic*, New-York, 1940.
55. GOLDBLAT (A.). — *Acta Chir. Belgica*, 1947, 589-618.
56. GOLDMANN (E.). — *Abd. d. Pruss. Akad. Wissensch.*, 1913, 1 : 1.
57. GRAHAM (J. D. P.) et HEATHCOTE. — *Brit. J. of Anesth.*, 1950, 12 : 17.
58. GRAY (T. C.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1948, 41 : 559.
59. GRAY (T. C.) et GREGORY. — *Anesthesia*, 3 : 17.
60. GRAY (T. C.) et HALTON (J.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1946, 39 : 400 ; *Brit. Med. J.*, 1946, 2 : 293.
61. GRAY (T. C.) et HALTON (J.). — *Brit. Med. J.*, 1947, 1 : 244.
62. GRIFFITH (H. R.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1945, 127 : 642 ; *Lancet*, 1946, 2 : 74 ; *Anesthesia a. Analgesia*, 1946, 25 : 45.
63. GRIFFITH (H. R.) et JOHNSON (G. E.). — *Anesthesiology*, 1942, 3 : 418.
64. GROB, LILIENTHAL et HARVEY. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1947, 80 : 299.
65. GROSS (E. G.) et CULLEN (S. C.). — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1943, 78 : 358 ; *Anesthesiology*, 1945, 6 : 231.
66. HANQUET (M.). — Communication personnelle.
67. HARROUN (P.) et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1947, 1 : 445 ; 84 : 491.
68. HARVEY (A. M.). — *J. Phys.*, 1939, 95 : 45 ; *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1940, 66 : 52.
69. HARVEY (A. M.) et MASLAND (R. L.). — *J. Pharmacol.*, 1941, 73 : 304.
70. HEYMANS (C.). — *Experientia*, 1946, 2 : 11.
71. HILL (M.). — *Brit. Med. J.*, 1949, sept. 10.

72. HUMBOLDT (A.). — Travels to the equinoctial regions of the new continent. London, 1821.
73. KENNEDY et WOLF. — *Arch. Neurol. and Psych.*, 1937, 37 : 68.
74. KERN (E.). — Le curare en anesthésie, Paris, 1950.
75. KING (H.). — *Nature*, 1935, 135 : 469 ; *J. Chem. Soc.*, 1935, 1381, 1936, 1276, 1937, 1472, 1939, 1157.
76. KOPPANYI (T.) et VIVINO (A. C.). — *Science*, 1944, 100 : 474.
77. KRUKOFF (B. A.) et MOLDENKE (H. N.). — *Birtania*, 1938, 3 : 74.
78. KUFFLER (S.). — *J. of Neuropsych.*, 1942, 5 : 18.
79. LABORIT (H.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25 : 37, 1656.
80. LABORIT (H.) et CHAILLOT (P.). — *Presse Médicale*, 1949, 36 : 167.
81. LANDMESSER (C. M.). — *Anesthesiology*, 1947, 8 : 5.
82. LANGLEY (J. N.). — *J. Physiol.*, 1907, 36 : 347, 1913, 47 : 159, 1914, 48 : 73.
83. LAPICQUE (L.). — Le Curare. Physiologie générale et introduction aux emplois médicaux. *Sem. Hôp. Paris*, 1948, 24 : 2123.
84. LEHMAN (A. J.). — *J. Pharmacol.*, 1937, 60 : 69.
85. LUCCO (J. V.) et MESA (J.). — *Ciencia*, 1941, 2 : 298.
86. Mc CAWLEY. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1949, 97 : 129.
87. Mc GUIGAN (H. A.). — *J. Pharmacol.*, 1916, 8 : 471.
88. MACINTOSH (R. R.). — *Brit. Med. J.*, 1949, May, 14.
89. Mc INTYRE (A. R.). — Curare, its history, nature and clinical use. Chicago, 1947.
90. MARTIN-MAGRON et BUISSON. — *J. Physiol. de l'homme et des animaux*, 1859, 2 : 473.
91. MARTIUS (C. F.). — Über die bereitung des pfeilgiftes Urari bei den Indianern Juris am Rio Japura in Nordbrasilien. Nuremberg, 1830.
92. MAUNTNER (H.) et LUISADA (J.). — *J. Pharmacol.*, 1941, 72 : 386.
93. MUSHIN (W. W.). — Anesthesia for the poor risk. Oxford, 1948.
94. PAGANO (G.). — *Riv. di Patol. New.*, 1912, 17 : 513.
95. PAL (J.). — *Zentralbl. Physiol.*, 1900, 14 : 255.
96. PERLSTEIN (M. A.) et WEINGLASS (A.). — *Amer. J. Dis. Children.*, 1944, 67 : 360.
97. PICHARD (R.) et LUCCO (J. V.). — *J. Pharm., Exp. Ther.*, 1944, 67 : 62.
98. PICK (E. P.) et UNNA (K.). — *J. Pharmacol.*, 1945, 83 : 59.
99. PRESCOTT (F.). — *J. Belge de Neurol. et Psych.*, 1947, n° 10.
100. PRESCOTT (F.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1947, 40 : 593.
101. PRESCOTT (F.), ORGANE (G.) et ROWBOTHAM (S.). — *Lancet*, 1946, 2 : 80.
102. RALEIGH (Sir W.). — Discovery of Guinea. London, 1848.
103. RAMIREZ (E.) et RIVERO (R.). — *Ann. Int. Biol. Mex.*, 1935, 6 : 301.
104. ROTHBERGER (J. C.). — *Arch. Ges. Physiol.*, 1901, 87 : 117.
105. RUSKIN (A.), EWALT (J.) et DECHERD (G.). — *Dis. Nerv. Syst.*, 1943, 4 : 335.
106. SANTESSON (C. G.). — *Arch. Ges. Physiol.*, 1920, 10 : 266.
107. SCHLESINGER (E. B.). — *Amer. J. Med.*, 1946, 5 : 518.
108. SCHMID (H.) et KARRER (P.). — *Helv.*, 1946, 29 : 1853, 1947, 30 : 1162.
109. SCHOLTZ (M.). — *Arch. Pharm.*, 1913, 151 : 136, 1914, 252 : 513.
110. SMITH (S. M.) et al. — *Anesthesiology*, 1947, 8 : 1.
111. SPAETH (E.). — *Ber.*, 1934, 67 : 55 ; 1928, 61 : 1698.
112. SQUIBB (E. R.) et SONS. — Curare-Intocostin. New-York, 1946, p. 282.
113. STOELTING (V. K.) et al. — *Anesth. a. Analgesia*, 1949, 28 : 130.
114. TOMAN (J. P.) et GOODMAN (L. S.). — *Prog. in Neurol. and Psych.*, 1947, 2 : 62.
115. UNNA (K.) et GRESLIN (J. G.). — *J. Pharmacol.*, 1944, 80 : 39.
116. UNNA (K.) et al. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1950, 98 : 318 ; 1950, 99 : 215 ; 1950, 99 : 226.
117. VULPIAN. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1859, 5 : 33 : Leçons sur la physiologie générale. Paris, 1864.
118. WATERTON (C.). — Wanderings in South America. London, 1879.
119. WEST (R.). — *Lancet*, 1936, 1 : 12, 230.
120. WHITACRE (R. J.) et FISHER (A. J.). — *Anesthesiology*, 1945, 6 : 231.
121. WHITACRE (R. J.) et FISHER (A. J.). — *Anesthesia a. Analgesia*, 1948, 27 : 164.
122. WIELAND (H.). — *Ann. d. Chem.*, 1937, 527 : 160 ; 1938, 536 : 68 ; 1941, 547 : 156.
123. WILLIAMS (J. M.). — *Ohio St. Med. J.*, 1941, 37 : 849.
124. WILSON (H. B.). — *Brit. Med. J.*, 1950, 1 : 1296.

LES CURARISANTS DE SYNTHÈSE CHEZ L'HOMME

PAR

P. HUGUENARD

(Paris)

Plan du Rapport

INTRODUCTION

DÉFINITION DU CURARISANT IDÉAL

CURARISANTS VRAIS :

I. Effets des curarisants vrais chez l'homme :

- A. EFFETS SUR LE MUSCLE STRIÉ.
- B. EFFETS NEURO-VÉGÉTATIFS ;
- C. EFFETS CENTRAUX ;
- D. AUTRES EFFETS.

II. Conduite de la curarisation.

III. Antagonistes des curarisants de synthèse :

- A. LES PRODUITS EMPLOYÉS ;
- B. AVANTAGES, INCONVÉNIENTS ;
- C. UTILISATION PRATIQUE.

IV. Les principaux curarisants de synthèse :

- A. HISTORIQUE ; GÉNÉRALITÉS ;
- B. LE TRIMÉTHYLOCTYLAMMONIUM :
 - 1) *Propriétés physico-chimiques ;*
 - 2. *Effets musculaires ;*
 - 3. *Effets neuro-végétatifs ;*
 - 4. *Posologie.*
- C. LE FLAXÉDIL :
 - 1. *Propriétés physico-chimiques ;*
 - 2. *Effets musculaires ;*

3. *Effets neuro-végétatifs* ;
4. *Toxicité ; catabolisme ; accidents ; antidotes* ;
5. *Utilisation* :
 - a) Posologie.
 - b) Associations.
 - c) Applications des doses fortes, des doses faibles.

D. LES DÉCAMÉTHONIUM :

1. *Propriétés physico-chimiques* ;
2. *Effets musculaires* ;
3. *Effets neuro-végétatifs* ;
4. *Effets centraux*.
5. *Catabolisme, accidents, antidotes*.
6. *Utilisation* :
 - a) Posologie.
 - b) Associations.
 - c) APPLICATIONS.
7. *Drogues similaires*.

E. 362 IS (4423 RP) et 336 HC.

CONCLUSION

INTRODUCTION

Comme son titre l'indique notre rapport se propose d'être avant tout pratique, celui de MM. BOVER et VIAUD apportant toutes les notions théoriques utiles.

Nous nous efforcerons d'abord de dégager, en restant sur un plan essentiellement clinique, une définition des curarisants synthétiques, qui devra tenir compte pourtant des résultats expérimentaux les moins discutables.

Nous rappellerons brièvement quels sont *chez l'homme* les effets actuellement connus et communs à toutes les drogues utilisées : effets sur le muscle strié, le système neuro-végétatif, le système nerveux central et autres effets, sans les théories.

Après quelques généralités sur les anti-curares et un historique rapide des curarisants de synthèse, nous aborderons une revue des produits les plus couramment utilisés chez l'homme ; nous détaillerons les particularités de ceux d'entre eux qui ont fait l'objet de la plus vaste expérimentation (C₁₀ et Flaxédil). Nous serons plus schématique en ce qui concerne les derniers en date ou les moins utilisés (triméthyl-octylammonium, 362 IS et 336 HC.).

Une conclusion, provisoire en attendant celle du Congrès, comparant curares naturels et curarisants de synthèse, tentera une justification de ces derniers et un pronostic sur leur avenir médico-chirurgical.

DÉFINITION DU CURARISANT IDÉAL

Même si l'on se borne à envisager son emploi clinique, il est difficile d'appliquer au curarisant de synthèse une définition assez précise pour le distinguer des médicaments voisins et assez générale pour contenir toute sa richesse pharmacodynamique.

Nous dirons que, dans l'état actuel de nos connaissances, l'utilisateur considère comme curarisant synthétique idéal toute drogue dont l'administration parentérale chez l'homme est suivie :

essentiellement, à dose suffisante, d'effets myo-résolutifs puissants, constants, d'origine périphérique :

accessoirement, d'effets neuro-végétatifs plus ou moins marqués suivant les produits, variables suivant les doses (vagotoniques puis vagolytiques), et traduisant probablement une atteinte ganglionnaire (effet anti-synaptique) ;

exceptionnellement d'effets centraux.

Tous ces phénomènes s'accompagnent d'une intoxication minime et disparaissent spontanément sans laisser de traces cliniquement décelables.

On peut diminuer l'aspect trop empirique de cette définition en ajoutant que : « tout se passe comme si le curarisant inhibait provisoirement et de façon plus ou moins complète les effets de l'acétylcholine partout où celle-ci intervient.

Ce phénomène paraît généralement lié à la présence, dans la formule de la drogue, d'une, ou mieux de plusieurs fonctions ammonium quaternaire, réunies par de longues chaînes oxy-carbonées ».

Il est évident d'autre part, que seuls pourront être pris en considération les produits dont les propriétés physico-chimiques ne s'opposent pas à une utilisation clinique étendue. Ainsi se trouvent éliminés les produits irritants, difficilement solubles ou instables.

On est en droit d'exiger d'une définition davantage de concision. Mais on ne saurait raccourcir celle-ci sans risquer de voir pénétrer dans le cadre des curarisants de nombreux produits doués de propriétés myo-résolutives et pourtant sensiblement différents,

soit parce que leurs effets musculaires sont d'origine centrale (Diparcol, orthocrésoxypropanediol, etc.) ;

soit parce que la paralysie obtenue, bien que d'origine périphérique n'est ni puissante, ni constante, ou beaucoup moins importante que les phénomènes neuro-végétatifs et centraux (procaïne, spartéine, 3381 RP, etc.) ;

soit parce que la curarisation n'est obtenue qu'au prix d'une intoxication relativement sévère (éther).

D'ailleurs l'étroitesse des limites ainsi dessinées laisse encore s'y rassembler, nous le verrons, des médicaments dont les effets ne sont pas toujours superposables ; c'est ainsi que les propriétés

neuro-végétatives du tri-méthylctylammonium l'emportent de beaucoup sur ses propriétés musculaires, bien qu'il réponde exactement aux autres termes de la définition.

Si l'on admet enfin que le but essentiellement pratique de ce rapport nous fait écarter les curarisants qui n'ont pas encore fourni leurs preuves en clinique, on ne s'étonnera pas de voir l'impressionnante liste des chimistes et des physiologistes réduite ici, pour le moment du moins, à quelques noms. En fait, nous n'aurons à étudier que cinq curarisants vrais, dont deux seulement ont acquis ces dernières années une place prépondérante (C_{10} et Flaxédil).

CURARISANTS VRAIS

I. Effets des curarisants vrais chez l'homme :

A. EFFETS SUR LE MUSCLE STRIÉ :

Chez l'homme à l'état de veille, l'injection intra veineuse d'un curarisant de synthèse à dose suffisante, donne, comme avec les curares naturels connus, une paralysie progressive de tous les groupes de muscles iso-chroniques, qui sont atteints dans un ordre immuable. Cet ordre, qui correspond d'ailleurs à un ordre de chronaxies croissantes, est le suivant :

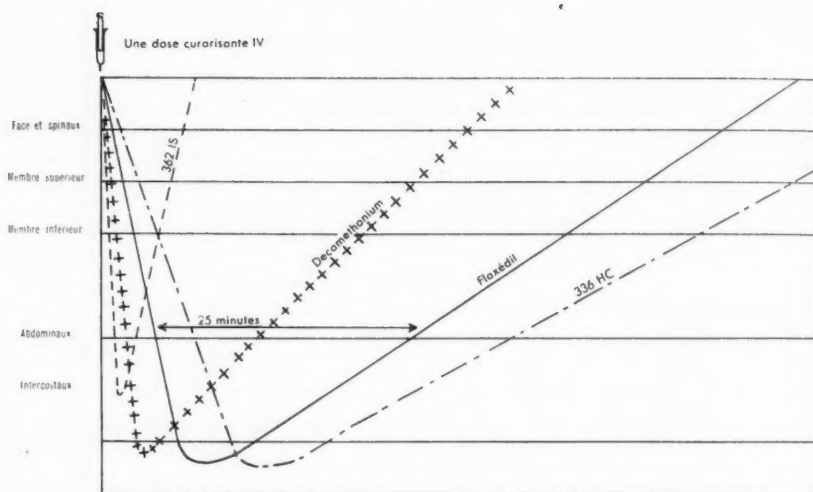
- muscles extrinsèques du globe oculaire, d'où diplopie ;
- releveurs des paupières, d'où ptosis ;
- masticateurs (chute de la mâchoire) et muscles du larynx (sensation de striction laryngée et élocution difficile) ;
- spinaux (chute de la tête en avant) ;
- muscles du membre supérieur (fléchisseurs d'abord) ;
- muscles du membre inférieur (id.) ;
- muscles abdominaux et six derniers intercostaux (hypoventilation) ;
- premiers intercostaux (respiration diaphragmatique) ;
- diaphragme (dans certains cas : respiration hyoïdienne, inefficace) ;
- muscles sus- et sous-hyoïdiens (apnée totale).

Les muscles périnéaux, les sphincters, n'ont pas encore de place précise dans ce schéma.

La décurarisation se produit dans l'ordre inverse et dure beaucoup plus longtemps.

Mais les différents temps sont très variables suivant les curarisants, les sujets et les modalités d'utilisation :

- 1) *Suivant les curarisants* : (voir schéma 1)



SCHEMA N° 1

Comparaison des effets musculaires des principaux curarisants de synthèse.

(La courbe correspondant aux effets de la d-tubocurarine se situerait entre celle du Flaxédil et celle du 336 HC).

— certains, rapides, « brûlent les étapes » (C_{10} , 362 IS) : après un temps de latence très bref (quelques secondes), la curarisation se déroule si vite qu'il devient souvent impossible d'en noter au passage les stades successifs. L'apnée survient précocement. En revanche elle dure peu et la décurarisation se fait rapidement ;

— d'autres ont des effets très étalés (336 HC). Le temps de latence est long, les différents stades bien visibles, la marge entre paralysie abdominale et apnée, étendue. Par contre l'arrêt respiratoire peut se prolonger, la décurarisation progresse lentement ;

— Les curares naturels usuels (d-tubocurarine) se situent entre ces deux extrêmes, de même que certains produits de synthèse dont le type est représenté par le Flaxédil.

2) Suivant les sujets :

Nous verrons que des paralysies exagérément prolongées ont été signalées, aussi bien avec le C_{10} qu'avec le Flaxédil, et semblent traduire l'existence de quelques rares sensibilisations individuelles à ces produits. D'autre part on doit s'attendre à une décurarisation retardée chez le vieillard et chez tous les sujets dont les émonctoires sont insuffisants ou la circulation ralentie : intoxiqués (par anesthésie profonde ou prolongée en particulier), dénutris, choqués, etc.

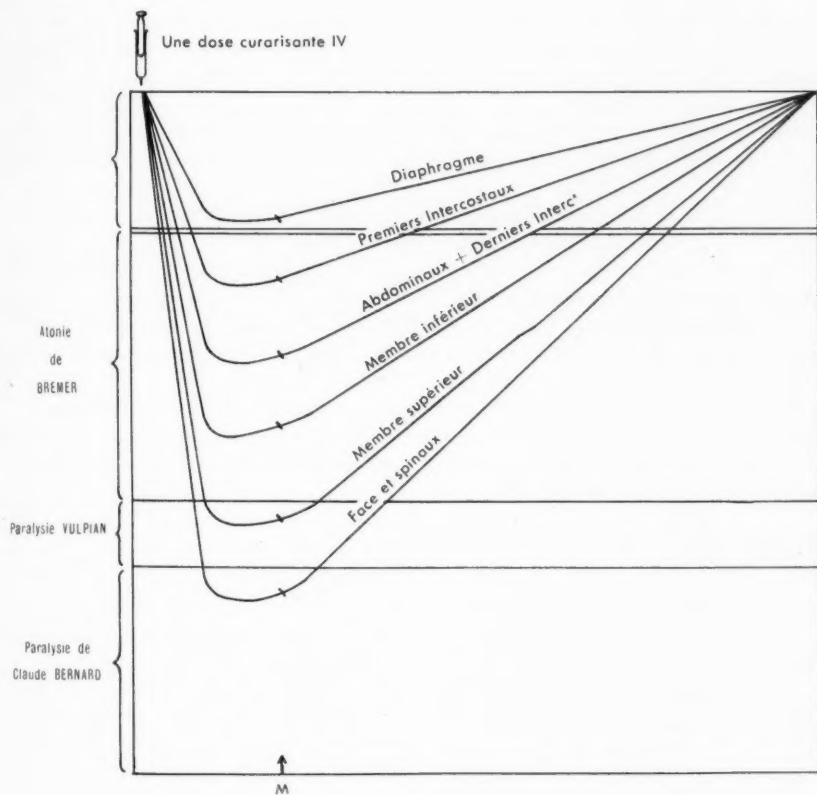
3) Suivant les modalités d'utilisation :

— la dose : il y a le plus souvent accumulation progressive du curarisant et par conséquent addition des effets, donc retard de décurarisation quand on augmente les doses (sauf, peut-être, avec le C_{10}) ;

— la dilution : les solutions curarisantes diluées, perfusées goutte-à-goutte, permettent d'étaler les effets sans approfondir la curarisation, mais elles sont peu gouvernables ;

— la vitesse d'injection des solutions concentrées, par voie veineuse, influe sur le temps de latence et la curarisation, mais pratiquement pas sur la décurarisation ;

— les solvants, ou plus exactement les supports, peuvent retarder de façon assez considérable, lorsqu'ils sont à grosses molécules (polyvinylpyrrolidone, mélanges cire-huile, gélatine-dextrose) l'élimination de la drogue.



SCHEMA n° 2

Effets musculaires des curares

(A un moment donné « M », face, spinaux, membre supérieur, sont paralysés ; Membre inférieur, abdominaux, intercostaux, sont atones ; hypovoventilation mais mouvements réflexes possibles ; diaphragme intact.)

Les *voies d'introduction* qui donnent les effets les plus rapides et les plus fugaces, sont les voies veineuse et intra-médullaire.

Les autres modes d'administration aplatissent la courbe de curarisation (voies intra-musculaire et rectale) ou ne donnent pratiquement que des effets locaux (voie trans-cutanée par ionisation ⁽¹⁾ aérosols ⁽²⁾, etc...).

Les curarissants actuels ne sont pas actifs par voie digestive ; seuls les pseudo-curarissants peuvent être donnés *per os*.

En réalité, les faits sont encore plus complexes, car, pour chaque groupe de muscles ayant la même chronaxie, que nous venons d'énumérer, la curarisation passe par plusieurs stades que l'on peut définir ainsi : (voir schéma 2)

- temps de latence ;
- hypotonie musculaire (augmentation de la fatigabilité) ;
- *atonie de BREMER* : suppression du tonus, conservation des mouvements volontaires et réflexes ;
- *paralysie de VULPIAN* : suppression du tonus, des mouvements volontaires et réflexes, conservation de l'excitabilité électrique du nerf ;
- curarisation vraie ou *paralysie de CLAUDE BERNARD*, pendant laquelle même l'excitabilité électrique du nerf n'existe plus.

L'*atonie de BREMER* représente en pratique le stade le plus intéressant : c'est en effet le plus durable, le plus facile à obtenir, le plus visible (avec les curarissants étalés, du moins) et le plus utilisé en clinique.

Le stade de paralysie de *VULPIAN* n'est pas décelable ailleurs qu'au laboratoire.

La paralysie de *Claude BERNARD* dure peu de temps aux doses usuelles ; il est rarement nécessaire de l'obtenir.

Tous ces phénomènes sont parfois précédés d'une phase de contracture qui passe le plus souvent inaperçue.

B. EFFETS NEURO-VÉGÉTATIFS :

1) Tout se passe comme si les curarissants possédaient une *action vagotonique puis vagolytique*.

On pourrait en principe observer d'abord : sialorrhée, larmoiement, vasodilatation de la face, broncho-constriction, bradycardie, hypotension, augmentation du péristaltisme intestinal, chasse biliaire. Ces signes traduiraient une *prédominance muscarinique* (vagotonique). Quand ils se manifestent, c'est seulement pour des doses non curarisantes ou au début et à la fin de l'action des doses curarisantes.

⁽¹⁾ MICHEZ et coll., 12, GORDON et coll., 8.

⁽²⁾ BRUZZONE et coll., 4.

Les effets vagolytiques n'apparaissent qu'avec l'atonie, donc à dose déjà importante ; ils se traduisent en particulier par une diminution de la réflexivité laryngée. A ce moment le péristaltisme intestinal et gastrique est inhibé.

L'intensité de ces différents phénomènes varie beaucoup d'un produit à l'autre ; d'une façon générale, ils sont très discrets avec les curarisants synthétiques usuels, parce qu'on s'est justement efforcé de ne retenir pour l'emploi chez l'homme que les produits possédant un minimum d'effets secondaires :

La prédominance vagale est le plus souvent traduite seulement par sialorrhée et larmolement au début de la curarisation (la broncho-constriction n'a jamais été signalée) ; les effets vagolytiques ultérieurs ne suppriment pas tout réflexe au passage de la sonde trachéale.

Les propriétés neuro-végétatives des curarisants ont été considérées comme la traduction d'une paralysie partielle puis totale des ganglions autonomes (effet ganglio-plégique, ou anti-synaptique).

2) *Effets anti-choc* : Il semble que les curarisants de synthèse, comme les curares naturels, soient capables de réaliser une certaine *prophylaxie* du choc opératoire.

Il est possible que leurs propriétés ganglio-plégiques y contribuent, comme semblent le prouver les travaux de IMPERATI (9-10) qui reconnaît à des doses modérées, répétées par voie intra-musculaire, un effet anti-choc net, objectivé par la remontée de la tension artérielle.

Mais il faut également retenir que la mise au repos du système musculaire strié obtenue par la curarisation amène une *diminution du métabolisme basal*, c'est-à-dire une réduction des combustions de l'organisme, avec pour conséquences principales :

- baisse de la température centrale (BRACCI) (3),
- diminution des besoins d'oxygène, donc augmentation de la résistance à l'anoxie,
- exagération de la sensibilité aux anesthésiques, qui peuvent être utilisés à doses moindres, peu toxiques.

Effets ganglio-plégiques (diminuant la nocivité des réflexes de traction), baisse du métabolisme, relâchement musculaire permettant une chirurgie moins traumatisante, suffisent à expliquer les effets de prévention du choc que l'on a attribués aux curarisants.

3) *Effets sur l'utérus gravide*. En ce qui concerne l'action des curarisants synthétiques sur l'utérus gravide, les expériences ne sont pas concluantes (PRESLAND et PALMER).

a) *Effets sur le muscle utérin* : Ils varient suivant les doses utilisées. A doses curarisantes, pour certains, ils se traduiraient par une diminution de la fréquence des contractions spontanées et une diminution du tonus musculaire. (VANDELLI, 44).

Selon d'autres (BINDA et MARTINETTO (23), la contractilité utérine ne serait pas influencée. Mais il est indiscutable, parce que d'observation journalière, qu'après extraction de l'enfant par section césarienne sous curarisant, l'utérus se contracte parfaitement, comme sous rachi-anesthésie. (SCHOKAERT et DE WEERDT).

A doses non curarisantes, les curarisants ont sur l'utérus en travail une action capricieuse, irrégulière, inconstante (MEYER (39)). En principe, on devrait observer, pendant 1 h. 15 à 1 h. 30 après l'injection, une *augmentation de la contraction rythmique* du corps utérin, sans modification du tonus, mais accompagnée de certains spasmes et œdèmes du col (LABORIT) (29 à 34), CHAILLOT, LACOMME, etc. (23-45). Ces derniers phénomènes n'apparaissent pas si l'on combine au curarisant un anti-histaminique (LABORIT) (30). Toutes ces notions demeurent discutables et discutées (HANNES, LAFFONT, etc., 27, 37)). En tout cas, les effets utérins des curarisants de synthèse seraient moins nets que ceux des curares naturels.

b) *Effets sur le fœtus* : On peut considérer comme à peu près certain que la traversée de la barrière placentaire par les curarisants, même donnés par voie veineuse, est extrêmement lente et que par conséquent le fœtus est pratiquement à l'abri de leurs effets.

Ce fait a été démontré de façon expérimentale à plusieurs reprises et plus récemment par HARROUN (28). Il est confirmé cliniquement par l'emploi de plus en plus fréquent des curarisants chez la femme enceinte, soit au cours du travail, soit pour des interventions obstétricales (césarienne, forceps, etc.).

C. *Effets centraux* :

Les effets centraux des curarisants synthétiques sont encore très discutés. Il n'est pas douteux qu'ils ont une influence sur l'activité électrique cérébrale (QUIVY et coll.) (13) et que ces effets dépresseurs sont antagonisés par certains convulsivants centraux comme le Cardiazol (BERTRAND et coll.) (2). Il est possible que les *centres respiratoires* soient en partie inhibés par de fortes doses de curarisant, ce qui expliquerait certaines dépressions respiratoires précoces (LI et coll.) (11) ou au contraire prolongées sans paralysie musculaire, comme nous l'avons observé avec le 336 HC (CHAUVET, 178). On comprendrait ainsi également pourquoi l'apnée curarique est plus difficile à obtenir lorsque le sujet se trouve sous l'influence d'un eupnéique central (procaïne, par exemple).

En revanche, avec les curarisants actuellement commercialisés et aux doses usuelles, la *conscience* du sujet paraît demeurer intacte, lorsque la ventilation pulmonaire est correctement assurée. Mais il faut noter que la diminution du métabolisme basal dont nous avons déjà parlé favorise l'action des hypnogènes souvent associés à la curarisation.

D. AUTRES EFFETS DES CURARISANTS DE SYNTHÈSE :

Les produits qui ont été retenus pour l'emploi régulier chez l'homme sont naturellement bien tolérés par les tissus, par l'endo-veine en particulier. Ils ont été administrés également par voie intra-musculaire, intra-médullaire, et même intra-artérielle (CID DOS SANTOS et Coll.), sans inconvénient. On peut donc considérer que les curarisants à notre disposition n'ont *pas d'effets locaux*.

D'autre part, et cela n'est pas vrai pour tous les curares naturels, ils *ne précipitent pas les barbiturates*, ce qui présente un léger avantage pratique.

Signalons enfin pour mémoire, que certains produits comme l'héparine, la la caronamide (FERRARI, 7), semblent augmenter la sensibilité de l'organisme aux curarisants.

II. Conduite de la curarisation :

La conduite de la curarisation avec les produits de synthèse obéit aux mêmes règles générales qu'avec les curares naturels et celles-ci sont trop connues des spécialistes pour que nous y revenions. Disons seulement qu'elles doivent être adaptées aux effets musculaires de la drogue choisie (puissance, durée), à ses effets secondaires, au patient, aux médicaments associés (en particulier aux anesthésiques) et au but recherché (paralyse, atonie ou effets muscariniques seuls).

Les praticiens avertis savent combien il est difficile de définir des *signes de curarisation*. Nous avons vu en effet qu'à un moment donné certains muscles sont paralysés, d'autres atones, quelques-uns indemnes, qu'aux phénomènes musculaires s'ajoutent des effets neuro-végétatifs variables et que parfois une action centrale vient tout fausser. Ce tableau déjà complexe se modifie sans cesse ; il est en outre le plus souvent masqué partiellement par une anesthésie complémentaire.

Pourtant, dans un but didactique, nous avons cherché à schématiser, un peu arbitrairement il est vrai, sept stades de curarisation :

A. Curarisation extrêmement légère :

Larmolement, sialorrhée, diplopie, ptosis, légère colique parfois ; bradycardie, hypotension facultatives.

B. Curarisation très légère :

Sialorrhée, diplopie, ptosis.

Chute de la mâchoire, paralysie de la nuque.

Claquement des doigts, serrement de main encore possibles.

C. Curarisation légère :

Mêmes signes, mais claquement des doigts impossible.

D. Curarisation normale :

La sialorrhée a cessé. Atonie généralisée, mais réflexes conservés. Hypoventilation;

manœuvre de MORTON plus facile (la main sur le ballon respiratoire apprécie une diminution de la puissance expiratoire et une insufflation plus aisée).

E. *Curarisation poussée :*

Les réflexes ont disparu. La respiration est uniquement diaphragmatique ; on observe parfois à ce stade le pseudo-hoquet des curares.

F. *Curarisation très poussée :*

Respiration hyoïdienne (rétraction rythmique du menton ou contraction des muscles sus-hyoïdiens sensible seulement à la palpation) mais ventilation nulle.

MORTON très facile.

G. *Curarisation complète.*

III. Antagonistes des curarissants de synthèse.

A. LES PRODUITS UTILISÉS :

On peut dire que presque toutes les drogues inhibitrices de la cholinestérase ont été expérimentées au laboratoire comme anti-curares. L'ésérine (physostigmine) demeure l'antidote type. Mais on utilise généralement un de ses dérivés, la néostigmine (spécialisée sous le nom de Prostigmine) ou diméthylcarbamate du méthylsulfate de 3-oxyphényltriméthylammonium.

La Myotine (éther méthylcarbamique de la m-oxy- α -phényléthyldiméthylamine), le 3393 Roche et d'autres uréthanes, exercent également des effets décurearisants. On pourrait faire appel aussi aux propriétés anti-cholinestérasiques du di-isopropyl-fluorophosphate (D. F. P.). En tout cas on aurait sans doute intérêt à associer la Prostigmine et les ions K^+ (sous forme de KCl) doués d'activité décurearisante. La méthylisothiourée (MITU), sous forme de sulfate, serait enfin un bon antidote des curarissants vrais et même des pseudo-curarissants. (RASKOVA et Coll.) (21).

Notons pour terminer que, parmi les sels d'ammonium quaternaire du phénol étudiés récemment, certains semblent posséder une action anti-curare importante pour une toxicité minime et peu d'effets muscariniques. Ce sont : D'une part l'iodure (2861 CT) ou le bromure (RO, 2-2561) de m-hydroxy-phényltriméthylammonium et le bromure de 3-hydroxyphényléthyldiméthylammonium (RO, 2-3198) (Mc FARLANE et Coll.) (18) ; RANDALL (20) ; DEPIERRE (15), et d'autre part le bromure de diméthylcarbamate de (2-hydroxy-5-phényl-benzyl)-triméthylammonium (Nu, 683), MAZZELA et Coll. (19) ; CALDEVRO et Coll. (14).

B. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS :

Cette énumération est très incomplète. Les produits anticurares ne manquent donc pas et la plupart sont très efficaces, au moins chez l'animal.

MAIS,

1) Ils ne sont pas valables pour tous les curarisants dont certains, comme les décaméthonium, échappent à leur action.

2) Leurs effets secondaires sont nombreux, complexes, le plus souvent nuisibles : ils créent surtout un déséquilibre neuro-végétatif brutal dans le sens vagal : myosis, augmentation des sécrétions, bronchoconstriction, hyperpéristaltisme, hypotension et bradycardie pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque ; Récemment encore, WAQUET (22) apportait deux cas de mort après injection de Prostigmine comme antidote d'un curare. Il faut donc toujours leur associer un vagolytique (atropine).

3) A doses élevées ils deviennent, du moins en ce qui concerne les dérivés quaternaires (dont la Prostigmine), dépresseurs médullaires.

4) Enfin la Prostigmine n'antagonise pas les effets centraux des curares (PICK et UNNA). Le 2861 CT, de son côté, rétablit parfois la transmission neuromusculaire du diaphragme, chez le chien sous Flaxédil, sans restaurer la respiration (DEPIERRE, 15).

C. UTILISATION PRATIQUE :

Les anti-curares classiques doivent donc être réservés à certains curarisants seulement. Ils ne doivent être utilisés qu'à doses modérées (0,001 à 0,003 pour la Prostigmine), chez des sujets non vagotoniques et toujours associés à l'atropine (0,0005 gr à 0,001), par voie veineuse.

Mais il paraît préférable de chercher à *prévenir* les atonies curariques prolongées, plutôt que de vouloir les écourter artificiellement. Cette prévention se fera par :

— une discrimination pré-opératoire correcte, éliminant les sujets pouvant présenter un retard d'élimination ;

— une conduite judicieuse de la curarisation, évitant les injections massives ou les réinjections tardives ;

— l'emploi de curarisants peu étalés et sans effets cumulatifs trop marqués. C'est le cas pour la plupart des produits de synthèse actuellement mis à notre disposition :

IV. Les principaux curarisants de synthèse.

A. GÉNÉRALITÉS ; HISTORIQUE :

Les drogues douées au laboratoire de propriétés curarisantes sont extrêmement nombreuses, mais en réalité, rares sont celles que l'on a pu, jusqu'à présent, appli-

quer à l'homme sans inconvénient. Les conditions exigées par les praticiens sont en effet les suivantes ⁽¹⁾ :

- effets musculaires constants, puissants mais rapidement et complètement réversibles ;
- effets neuro-végétatifs peu marqués ; absence d'action histaminique ;
- effets centraux pratiquement nuls aux doses usuelles ;
- absence d'effets locaux irritants ;
- toxicité faible ;
- compatibilité avec les drogues associées (barbiturates) ;
- de préférence, existence d'un antidote efficace ;
- stabilité en solution aux températures ordinaires ;
- standardisation facile ; prix de revient peu élevé ;

Ces exigences sont parfaitement justifiées, car les curarisants de synthèse ne seront préférés aux curares naturels, plus répandus et depuis plus longtemps, donc mieux expérimentés cliniquement, que s'ils présentent sur eux des avantages certains.

Les propriétés curarisantes des sels quaternaires d'ammonium ont été étudiées depuis longtemps déjà par les chimistes et les physiologistes.

C'est en effet en 1868-69 que CRUMBROWN et FRASER (55, 56, 57) étudient des composés quaternaires obtenus par addition d'une amine tertiaire à un alcoyl-halogène et montrent que, bien que différents les uns des autres sous de nombreux rapports, tous ces corps possèdent un point commun : leur affinité pour les terminaisons périphériques des nerfs moteurs se manifestant par une paralysie semblable à celle obtenue avec les curares.

RABUTEAU (73) en 1873, JORDAN (64) en 1877, BRUNTON et CASH (51) en 1884, arrivent aux mêmes conclusions.

En 1914 BURN et DALE (52) décrivent comme des propriétés appartenant en propre aux sels quaternaires d'Ammonium l'action curarisante, nicotinique et muscarinique de ces corps.

KULTZ (65) puis TRENDLENBURG (77) en 1923, reprennent et résument toutes les connaissances acquises. HUNT (61) en 1925, établit qu'aux composés contenant le groupement méthyl sont attachés un pouvoir nicotinique accusé et un pouvoir muscarinique, qu'ils possèdent seuls. NACHMANSON (72) en 1929, en mesurant le dédoublement du phosphagène, obtient des résultats semblables aussi bien avec le curare naturel qu'avec l'iodure de triméthyl-octylammonium. En 1930, REISS (75) étudie avec LAPICQUE l'action de quelques sels quaternaires d'ammonium sur l'excitabilité du nerf et du muscle de grenouille. Il conclut que

⁽¹⁾ Elles viennent d'être énumérées dans des termes semblables par H. O. J. COLLIER, *Drogues myo-résolutives*, B. M. J., 4702, 353, 17 févr. 1951.

l'action des cinq corps étudiés, dont l'iodure de triméthyl-octylammonium est comparable, la curarisation étant toujours obtenue.

BREMER : (49, 50) la même année, dans son étude de l'atonie curarique, reconnaît au sel de triméthyl-octylammonium cette même propriété atonisante. BARTORELLI (46) et MORUZZI (71) en 1934, arrivent aux mêmes conclusions.

De 1934 à 1937, ING et WRIGHT (62, 63), CLARK et RAVENTOS (53) reprennent le problème en expérimentant sur des séries entières de sels quaternaires d'ammonium. Ils peuvent alors énumérer ainsi les propriétés communes de ces sels : action curarisante, excitation des terminaisons para-sympathiques (ou effet muscarinique), propriétés nicotiques excitantes ou déprimantes. Ils étudient ces corps par rapport à l'acétylcholine et RAVENTOS (74) décrit l'antagonisme entre triméthyl-octylammonium et acétylcholine. LAPICQUE enfin (66, 67, 68, 69) dans toute son expérimentation animale pour l'étude de la curarisation se sert, de préférence aux curares naturels, du triméthyl-octylammonium, depuis qu'il l'a vu utiliser dans son laboratoire, en 1929, par son élève NACHMANSON. (Historique extrait de la thèse de Mlle MARTIN, 70).

En 1947, DELAY et STEVENIN (58) utilisent le triméthyl-octylammonium en convulsivothérapie.

A cause de son importance historique et bien que nous l'ayons trouvé pratiquement inutilisable chez l'homme (HUGUENARD et MARTIN, 60), nous lui ferons une place dans ce rapport.

Les travaux se multiplient ensuite de tous côtés. Notons seulement les principales étapes :

En 1946 BOVET et ses collaborateurs (47), étudiant une série de dérivés dont la molécule comporte deux noyaux quinoléiques à fonction ammonium quaternaire, retiennent le di-iodoéthylate de 8'-8'' di-quinoléxyloxy-1-5 pentane (3381 RP) dont l'activité curarisante est comparable à celle des curares naturels. Mais ses propriétés physostigminiques (HALPERN et Coll.) (59) pouvaient présenter des inconvénients chez l'homme et il ne fut pas commercialisé ; il en fut de même pour le 3565 RP [bis-(diméthylamino)-2-phénoxy-1, 5 pentane] (1947).

Cependant BOVET, DEPIERRE et DE LESTRANGE (48) étudient à l'Institut Pasteur des substances qui, comme l'acétylcholine d'ailleurs, sont dérivées de la choline et de ses homologues. L'une d'elles se révèle particulièrement intéressante : c'est le 2559 F ou 3697 RP dont la synthèse fait l'objet d'une communication de FOURNEAU et de DE LESTRANGE en 1948. REUSE (76), VAN DEN OOSTENDE (79), WIEN (78), confirment bientôt ses qualités. L'expérimentation animale est tellement encourageante que les essais cliniques ont lieu très vite. Nous publions nos premiers résultats au Congrès International de Médecine d'Ostende en 1948 (143). Presque en même temps paraissent ceux de ENRIA (133), de LANGLOIS (151) en convulsivothérapie et de LEBLANC (152). Le produit est bientôt spécialisé sous le

nom de Flaxédil puis de Syncurarine. Il prend le nom officiel de tri-iodo-éthylate de gallamine et les travaux affluent, qui en font le principal curarisant synthétique actuel avec les décaméthonium.

C'est en effet vers la même époque que l'attention des chercheurs est attirée sur certains sels d'ammonium bi-quaternaire (BARLOWE et ING en 1948, 84) (PATON et ZAÏMIS, 107). Les essais préliminaires chez l'homme avec le bis-triméthylammonium en ClO sont publiés début 1949 par ORGANE et ses collaborateurs (105). Au Flaxédil et au ClO largement utilisés maintenant, sera consacré l'essentiel de notre rapport.

Mais la liste des curarisants de synthèse utilisables chez l'homme est loin d'être close :

En 1950, HAZARD et ses collaborateurs (180), étudiant 17 corps nouveaux, sélectionnent parmi ceux-ci le di-iodoéthylate de NN' bis (pipéridyléthyl) pipérazine (336 HC), essayé bientôt dans la technique de l'électrochoc sous curare par DELAY et ses collaborateurs (179) et dont l'emploi chirurgical est en cours d'étude (178). Étant donné l'importance qu'il est susceptible de prendre, et bien que nous ignorions encore beaucoup de choses sur ce produit, nous lui consacrerons un chapitre spécial.

En même temps, à l'Institut Supérieur de Santé de Rome, toute une équipe de chercheurs met au point de nouvelles drogues curarisantes (polyesters aliphatiques de trialkyléthanolammonium). L'une d'elles (336 HC ou 4423 RP) a déjà été utilisée chez l'homme (MAZZONI, 182, après VALDONI, 183), mais nous ne pourrions en dire que fort peu de chose.

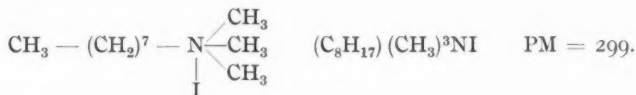
Enfin HOPPE (80) présente en 1950 l'étude pharmacologique du bis-benzo-chlorure de 2,5-bis-(3-diéthylaminopropylamino)benzoquinone (WIN, 2747).

Il est certain qu'au rythme où sont actuellement découvertes, expérimentées sur l'animal et appliquées à l'homme, les drogues « curarimimétiques », notre rapport sera très incomplet lorsqu'il paraîtra. Pourtant ces quatre dernières années, on vient de le voir, marquent dans l'histoire des curarisants de synthèse un pas assez important pour justifier la mise au point expérimentale de BOVET et VIAUD et la nôtre, clinique.

B. LE TRIMÉTHYLOCTYLAMMONIUM (CURARYL) :

1) Propriétés physico-chimiques :

Sa formule est la suivante :



Il ne possède donc qu'une seule fonction ammonium quaternaire et d'après ce que l'on sait maintenant, ce fait ne constitue pas un facteur favorable.

C'est une substance blanche, cristalline, très soluble dans l'eau, en donnant une solution jaune citron d'odeur caractéristique, inaltérable à l'air et à la lumière et ne précipitant pas les solutions de barbiturates.

Elle est présentée sous le nom de *Curaryl* en ampoules de 10 cm³ contenant 0 gr. 75 du produit actif.

EFFETS CHEZ L'HOMME :

2) *Effets sur le muscle strié :*

Après un temps de latence très bref (quelques secondes) la curarisation progresse de façon extrêmement rapide. Elle est parfois précédée d'une phase de contracture tonique, le plus souvent localisée (masséters), dans certains cas, généralisée et qui cède à une réinjection de *Curaryl*. La curarisation est assez fréquemment accompagnée d'une courte apnée, précoce, peut-être d'origine centrale. La décurarisation commence environ 10 minutes après l'injection et se fait très rapidement.

3) *Effets neuro-végétatifs :*

L'activité paralysante fugace et complètement réversible du *Curaryl* pourrait rendre de grands services, si elle ne s'accompagnait d'effets secondaires très importants : On note une prédominance muscarinique très marquée (HUGUENARD et MARTIN) (60) ; sialorrhée, larmoiement, bronchorrhée, sont des phénomènes constants malgré la préparation belladonnée. Ils peuvent aller jusqu'à l'inondation bronchique. Les réflexes pharyngo-laryngés sont exagérés et l'on a observé des spasmes glottiques. Vaso-dilatation de la face et sudation sont moins constantes et surtout moins graves.

Il est arrivé que certains sujets, pendant quelques instants, présentent à la fois contracture des masticateurs, inondation bronchique et héli-laryngospasme, vaso-dilatation de la face et cyanose, l'ensemble réalisant un tableau assez impressionnant pour faire abandonner le produit, bien qu'aucun décès ne lui soit encore imputable et qu'il ait été utilisé avec succès en convulsivothérapie (DELAY et STEVENIN, 58).

Dose atonisante (lapin) : 0,01 gr./kg.

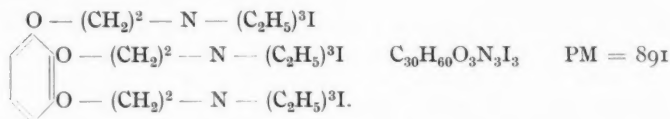
Dose curarisante (lapin) : 0,025 gr./kg pour une curarisation de 15 minutes.

Chez l'homme : dose initiale intra-veineuse nécessaire en anesthésie chirurgicale de l'adulte : 0,01 gr/kg environ.

C. LE TRI-iodo-éthylate de GALLAMINE (FLAXÉDIL) :

1) *Propriétés physico-chimiques :*

Sa formule est la suivante :



C'est le tri-iodoéthylate de tri(diéthylamino-éthyl-oxy) 1-2-3-benzène (2559 F, 3697 RP). Il possède, on le voit, trois fonctions ammonium quaternaire.

C'est une poudre blanche, légèrement amère, de point de fusion compris entre 145 et 150°, très soluble dans l'alcool, l'acétone aqueux et dans l'eau. La solution est limpide, sans odeur, inaltérable à la température ordinaire en ampoules scellées et ne précipitant pas les solutions de barbiturates.

Elle est spécialisée sous les noms de *Flaxedil* (Spécia, May et Baker, Poulenc-Montréal) et de *Syncurarine* (Farmitalia). Elle est présentée le plus souvent en ampoules de 2 cm³ à 2 % (0 gr. 04 par ampoule).

Mais le produit May et Baker est à 0,08 et 0,12 par ampoule.

EFFETS CHEZ L'HOMME :

2) *Effets sur le muscle strié :*

L'activité musculaire du Flaxédil est régulière (HUDON et JACQUES) (142) et constante (BRANCADORO) (124). Ses effets sont exactement superposables à ceux des curares naturels en ce qui concerne :

- l'ordre d'atteinte des différents muscles,
- les stades de la curarisation pour chaque groupe musculaire (atonie, paralysie de VULPIAN, paralysie de CLAUDE BERNARD),
- et, notons-le, bien que ce détail théorique n'entre pas dans le cadre de notre rapport, en ce qui concerne le mode d'action de la drogue au niveau de la jonction myo-neurale.

Quand nous disons que les effets sont superposables, il s'agit naturellement des effets de doses équivalentes. Or nous verrons qu'il faut des doses environ quatre fois plus fortes de Flaxédil que de d-tubocurarine pour obtenir une action de même intensité.

Mais ses effets diffèrent de ceux des curares naturels en ce qui concerne leur répartition dans le temps : Son action est plus « douce » (DUNDEE) (132) et il permet tous les degrés de relâchement désirés (MARTINETTO) (154). La marge entre l'atteinte du diaphragme et celle des autres muscles est plus large (ENRIA) (133), ce que SOARES BAIRÓ (170) exprime en disant que la dose capable de paralyser le

diaphragme est de beaucoup supérieure à celle nécessaire pour amener un bon relâchement abdominal. Ceci explique que l'on ait pu le considérer comme affectant moins la capacité respiratoire que les alcaloïdes naturels (PALMER) (161), parce qu'il épargnerait relativement les muscles de la respiration (PRESLAND et PALMER) (163). Ces faits sont confirmés par une importante expérimentation de MUSHIN et de ses collaborateurs (158) sur des sujets à l'état de veille.

Mais d'autre part UNNA et ses collaborateurs (109) lui reconnaissent à peu près les mêmes effets sur la respiration que la d-tubocurarine, ce qu'ils précisent ailleurs (172) en introduisant le coefficient suivant :

$$\frac{\text{dose apnéisante}}{\text{dose paralysant l'avant-bras}}$$

Pour le Flaxédil, ce coefficient est de 1,22. Ses différentes valeurs ont été trouvées égales à :

- 0,86 pour le décaméthonium,
- 2,99 pour l'iodure de di-méthyl tubocurarine,
- 1,48 pour le chlorure de d-tubocurarine.

Le temps de latence s'écoulant entre l'injection et l'apparition des premiers effets utiles est de 60 à 90 secondes pour CONDON (128), 2 à 3 minutes pour MARTINETTO (154), 4 pour HUDON (142), 2 à 5 pour SOARES BAIRAO (170), 3 à 5 pour ENRIA (133). Pour LANGLOIS (151), lorsque l'injection est poussée en 3 minutes, les premiers effets se font sentir au bout de 60 secondes et sont maximum au bout de 5 minutes.

Le temps de latence varie donc de *une à cinq minutes*. Mais lorsqu'il s'agit d'apprécier la *durée des effets* musculaires, les différences sont plus grandes d'un auteur à l'autre :

Pour les uns son action est prompte et persistante (HUDON et JACQUES) (142), en tout cas, plus durable que celle de la d-tubocurarine (SOARES BAIRAO) (170). Pour être plus précis, disons qu'elle se prolonge durant 20 à 30 minutes (HUDON et JACQUES) (25 à 30), (SCURR) (168 ^b), 30 minutes pour une dose curarisante (PRESLAND et PALMER) (163), voire 30 à 50 minutes (ENRIA) (133) et même 40 à 50, comme nous l'avions écrit (143, 144, 145).

Toutes ces variations paraissent normales si l'on tient compte du fait que la vitesse d'injection ne fut probablement jamais la même et l'effet désiré très différent d'un expérimentateur à l'autre. C'est ainsi que, personnellement, nous avons l'habitude de nous contenter d'une atonie des abdominaux, ce qui explique nos temps importants. En réalité l'action du Flaxédil serait nettement plus brève que celle de la d-tubocurarine, suivant UNNA et ses collaborateurs (109) qui, mesurant le temps nécessaire chez un sujet à l'état de veille pour récupérer 75 % de la force de préhension mesurée au dynamomètre trouvent les chiffres suivants (172) :

Flaxédil : moins de 20 minutes,
C 10 : moins de 20 minutes,
M. curare : 21 à 26 minutes,
d-tubo... : 27 minutes.

En somme : Il ressort d'une vaste expérimentation biologique et clinique, poursuivie pourtant dans des conditions très différentes, que les effets du Flaxédil sont les mêmes que ceux de la d-tubocurarine, à doses équiacives, mais plus constants (*), plus souples (marge plus grande entre atteinte des abdominaux et apnée), légèrement plus brefs.

3) *Effets neuro-végétatifs* :

Les biologistes ont, depuis qu'ils expérimentent le Flaxédil, insisté sur son absence d'effets secondaires qui traduit son « peu d'affinité ganglionnaire » (DEPIERRE). Pour eux donc, la cause est entendue.

Mais cliniquement, nous relevons là encore, de nombreuses contradictions qui s'expliquent si l'on songe que ni les sujets, ni les doses, ni les modalités d'injection, ni les drogues associées, ne sont les mêmes.

— *Effets cardio-vasculaires* : Sur ce thème les avis sont parfois diamétralement opposés, comme peut le faire prévoir l'importance des facteurs étrangers aux curarisants capables d'amener des troubles circulatoires même chez le sujet non anesthésié et non opéré. Nous gardons le souvenir désagréable d'une curarisation pourtant faible que nous nous sommes fait faire à l'état de veille en février 1948 (145) et qui fit passer le pouls de 80 à 160 puls/min. et la tension artérielle de 12/5 à 18/8, sans que le Flaxédil puisse être rendu responsable de ces troubles imputables à l'émotion.

Notons pourtant que LANGLOIS (151) observe une hypertension au cours de la convulsivothérapie sous Flaxédil. Cette hypertension peut, il est vrai, être mise au compte de l'électro-choc. Mais UNNA et ses collaborateurs (162) enregistrent une augmentation modérée du pouls et de la pression sanguine.

La tachycardie est d'ailleurs le phénomène le plus souvent retrouvé. Elle est signalée entre autres, dans 25 % des cas par CONDON (128), transitoire dans quelques cas par HUDON et JACQUES (142), par SOARES BAIRAO (170) par SCURR (168^b) et par BERGERON (123) (légère tachycardie jusqu'à décurarisation complète). Le même Auteur a remarqué une hypotension fugace, tandis que pour MARTINETTO (154), le Flaxédil ne donnerait ni hypotension, ni troubles cardio-vasculaires ; Selon SOARES BAIRAO (170) il procurerait même une certaine protection contre l'arythmie du cyclopropane ; c'est aussi l'avis de LAMOUREUX et BOURGEOIS-

(*) La d-chondrocurarine, isolée récemment (DUTCHER) au cours de recherches sur la purification de la d-tubocurarine, existe en quantités variables dans le curare. Ce composé puissant suffirait à expliquer l'inconstance du produit naturel.

GAVARDIN (149) : « la tachycardie du Flaxédil prévient la bradycardie du cyclopropane ».

En fin de compte, cette tachycardie existe sûrement, si l'on en croit les travaux récents de WIEN (174), mais elle serait le plus souvent masquée par l'atropinisation préalable ; elle serait due au fait que la Flaxédil, peu efficace au niveau des ganglions sympathiques, donne en revanche une *inhibition vagale* encore plus nette que celle des curares naturels et dont on se rend compte, par exemple, au cours de l'intubation trachéale.

Les effets du Flaxédil sur le saignement sont également discutés : Légère tendance à l'hémorragie, d'après BERGERON (123), inconvénient supprimé par les anti-histaminiques ; moins de saignement avec le Flaxédil, d'après WALTON (173) ; pas d'augmentation de l'hémorragie d'après RUDDLELL (166).

En somme, le fait même qu'il existe plusieurs opinions contradictoires semblerait prouver que si le Flaxédil a des effets cardio-vasculaires, ceux-ci sont discrets et sans conséquences pratiques.

— L'augmentation des sécrétions (salivaires en particulier), assez nette selon les uns (SOARES BAIRAO) (170), moins marquée qu'avec les curares naturels selon les autres (ENRIA) (133), existe toujours.

— Le rôle du Flaxédil dans la *prévention du choc* est, comme pour les autres curares, discuté et en tout cas, surtout indirect.

— Ses effets sur l'utérus gravide sont nuls à dose curarisante, comme nous l'avons observé au cours de 22 césariennes : l'utérus se contracte parfaitement après l'extraction du placenta. A doses non curarisantes, ils sont très discutables. De l'aveu même de LABORIT (30) « l'effet ocytotique paraît moins puissant qu'avec les vrais curares ».

— Il n'a pas été signalé d'autres effets secondaires et, en particulier, on peut maintenant tenir pour certain que le Flaxédil n'a aucune *propriété histaminique*, ni expérimentalement, ni cliniquement. (Aucun bronchospasme signalé à ce jour).

— Aux doses usuelles le Flaxédil ne manifeste aucune action centrale.

4) Toxicité, catabolisme, accidents, antidotes :

Chez l'animal, le Flaxédil est environ cinq fois moins toxique que la d-tubocurarine. Il est probablement détruit en partie au niveau du foie, éliminé par les reins, sans dommage pour ces organes. Mais son élimination est très retardée lorsqu'ils sont insuffisants : c'est le cas pour l'observation de FAIRLEY (134) :

Injection de Flaxédil : 0 gr. 14 pour une hystérectomie, chez une malade présentant une insuffisance rénale : paralysie intercostale se prolongeant pendant 13 heures et cédant finalement à l'injection de néostigmine 0,00125 avec atropine 0,00043.

De même M^{me} RIEUNAU-SERRA (164) et ses collaborateurs ont enregistré

4 cas d'impregnation curarique prolongée : deux avec l'Intocostrine, deux autres avec le Flaxédil. Dans le premier de ceux-ci, 0 gr 03 intra-musculaires chez un enfant présentant un tétanos splanchnique donnent une paralysie de 4 heures. Dans le second, 0,04 intra-veineux pour convulsivo-thérapie, donnent une paralysie de 2 h. 30 avec hypoxie.

Enfin, CONDON (128) apporte deux cas de sensibilisation au Flaxédil, traduite par une angoisse considérable, quelques secondes après l'injection veineuse d'une dose test (0 gr 02). L'Auteur insiste beaucoup sur l'utilité de cette dose-test préalable.

Il faut ajouter que l'administration répétée de Flaxédil provoque des effets cumulatifs de même qu'avec la d-tubocurarine (UNNA et Coll.) (162).

Mais tous les praticiens sont d'accord avec les biologistes pour affirmer que le Flaxédil est *rapidement antagonisé par la néostigmine* intra-veineuse (0,001 à 0,005) associée à l'atropine pour lutter contre ses effets muscariniques.

5) *Utilisation chez l'homme :*

a) *Posologie :*

La posologie est naturellement différente suivant les sujets, la vitesse et la voie d'injection, les drogues associées, l'effet recherché. Mais, même en se plaçant dans des conditions identiques, elle varie beaucoup d'un auteur à l'autre :

Considérons en effet quelle est la dose initiale, injectée par voie veineuse en 90 secondes environ, nécessaire chez l'adulte pour obtenir un relâchement chirurgical, avec des anesthésiques autres que l'éther :

0,02 gr. à 0,04, associés à un barbiturate (Farmotal), pour la chirurgie orthopédique (FRANCHI) (136) ;

0,04, pour les prostatectomies (LANDE) (150) ;

0,04 à 0,06, en convulsivothérapie (LANGLOIS) (151) ;

0,05 à 0,06, avec une anesthésie au 1^{er} plan du 3^e stade, selon MARTINETTO (154), (mais avec ces doses, celui-ci observe une hypoventilation seulement dans 25 % des cas et en revanche, un relâchement insuffisant dans 10 % des cas).

0,06 à 0,08, comme dose initiale, pour SOARES BAIRAO (170) et pour SAUERWEIN (168) ;

0,06, après une dose test de 0,02, pour CONDON (128),

0,07 à 0,08, pour paralyser le diaphragme (BRACADORO, (124) ;

0,04 à 0,18, pour une anesthésie, d'après DAVYS (129).

Certains expriment la posologie par rapport au poids. Ainsi avons-nous fait en écrivant :

Dose initiale I. V. (adulte) = 0,001 gr/kg. (*)

Mais cette dose est quelquefois trop faible et BERGERON (123) préfère donner 0,0018 à 0,002 gr/kg.

(*) C'est la dose choisie par NICK (1.) (*Fiches Med.*, 153, 1, 1951) pour l'électrochoc.

Le même auteur utilise volontiers le mélange :

Flaxédil : 0,08,

Thiopentone : 0,50,

pour pratiquer une intubation trachéale. Cette technique est maintenant très répandue.

Il est assez logique de chercher à établir la posologie du Flaxédil par rapport à celle du curare naturel-type. Ainsi, pour obtenir les mêmes effets qu'avec 0 gr 015 de d-tubocurarine, il faudrait :

0 gr 08 de Flaxédil, suivant PRESLAND et PALMER (163),

0, 08 à 0 gr 10 suivant HUDON et JACQUES (142),

0 gr 12 suivant BERGERON (123). C'est également l'opinion de O'CONNOR (159) qui obtient avec 0 gr 12 une bonne résolution et celle de SCURR (168^b). Mais si l'on s'en tient aux travaux de UNNA et de ses collaborateurs (162) l'activité du Flaxédil représenterait 25 à 27 % de celle de la d-tubocurarine ; les doses devraient donc être quatre fois plus fortes (0 gr 015 d-tubocurarine = 0 gr 06 Flaxédil).

Les *ré-injections* doivent toujours être inférieures à la dose initiale [0,02 à 0,04 pour SOARES BAIRAO (170)] ; car les effets du Flaxédil sont légèrement cumulatifs (UNNA et Coll.) (162).

La dose totale est évidemment surtout fonction du temps sur lequel elle est répartie : elle peut atteindre 0 gr 32 (SOARES BAIRAO) (170), 0,24 en 3 heures (HUDON et JACQUES) (142), 0 gr/kg 0025 (BERGERON) (123), 0 gr/kg 003 (HUGUENARD) (145), et jusqu'à 0 gr 42 (MUNDELEER, *inédit*).

Chez l'enfant les doses initiales nécessaires seraient relativement importantes : 0,002 à 0,003 gr/kg.

Il faut remarquer que la posologie du Flaxédil est devenue de plus en plus large, au fur et à mesure qu'augmentait la confiance des praticiens dans le produit. Si bien que l'on pourrait écrire maintenant, en forçant un peu pour être plus schématique, l'équation suivante :

12 mgr d-tubocurarine = 120 unités Intocostrine = 120 mgr Flaxédil.

Pratiquement, en somme, la dose initiale chirurgicale par voie veineuse chez l'adulte normale est presque toujours : **0 gr 08**.

b) Associations :

On peut dire que maintenant, le Flaxédil a été associé à tous les anesthésiques couramment utilisés et d'abord, aux *barbiturates* (le plus souvent thiopentone) qu'il potentialise (*) nettement ; tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Il est même possible que l'injection préalable de Flaxédil augmente la toxicité du thio-barbiturate. En revanche celui-ci ne modifie ni l'intensité, ni la durée de la curarisation.

(*) Au sens clinique du terme.

Chez l'enfant, nous avons associé Pentothal (Nesdonal) par voie rectale et Flaxédil intra-veineux (une fois l'anesthésie établie) pour faciliter l'intubation trachéale avant des interventions sur la face.

L'association à l'éther présente certains inconvénients (HENDERSON) (141) ; la dose, comme avec les curares naturels, doit être réduite de façon notable (de 1/4 à 1/3 suivant SOARES BAIRO). MARTINETTO (154) donne avec l'éther seulement 0,04 à 0,05 gr de Flaxédil (*).

Notons au passage quelques associations nouvelles ou peu courantes : MUSHIN (157) d'une part, RUDELL (166) d'autre part, utilisent volontiers le Flaxédil avec, comme analgésique complémentaire la Péthidine (Dolosal, Demerol) intra-veineuse et le protoxyde d'azote, ce qui constituerait une combinaison « idéale » (RUDELL).

Personnellement, nous avons fait une place au Flaxédil, dans nos mélanges de « drogues lytiques » (procaïne I. V., Diparcol, anti-histaminiques, etc.) que nous utilisons pour obtenir une stabilisation neuro-végétative per- et post-opératoire.

BRANCADORO (124) n'hésite pas à compléter une anesthésie locale par de faibles doses de Flaxédil (0,02 à 0,04 gr) ce qu'autorise la marge existant entre atonie des abdominaux et apnée.

Signalons enfin que le Flaxédil peut être associé à d'autres curarisants. Les résultats de ces associations sont encore à l'étude. Disons pourtant qu'il semble avoir des effets additifs avec ceux de la d-tubocurarine (WINTER et LEHMAN) (176).

c) Applications :

— *Doses fortes et moyennes* : (curarisantes et atonisantes). Les applications des doses de Flaxédil ayant des effets musculaires, sont celles des curares naturels ; aussi serons-nous bref : C'est d'abord, naturellement, l'anesthésie chirurgicale.

— Pour les opérations qui demandent un bon relâchement ; chirurgie abdominale surtout, sus- et sous-mésocolique ; MARTINETTO (154) l'utilise dans ces cas avec protoxyde d'azote-oxygène (seul ou associé à l'éther), avec les barbiturates, avec l'anesthésie locale (**).

Chirurgie orthopédique également (FRANCHI) (136).

— Pour les opérations qui demandent un bon calme respiratoire : Chirurgie thoracique (MUSHIN et RENDEL-BAKER) (157).

— Pour celles aussi qui sont facilitées par l'immobilisation des globes oculaires (ophtalmologie) ou qui ne peuvent se dérouler commodément sans intubation trachéale (O. R. L., chirurgie plastique de la face et du cou, thyroïdectomies, etc.).

Dans ce cas, certains, dont nous sommes, dans un but de simplification, mélangent volontiers des doses standard de Pentothal (0 gr. 50) et de Flaxédil (0 gr. 08) dans la même seringue.

(*) Cette synergie entre éther et Flaxédil reposerait sur une action purement additive (SECHER, O., *Acta pharm. toxic.* ; 7, 1, 83-93, 1951.)

(**) Occlusion intestinale aiguë : Flaxédil + thiopentone (SHAW F. L. R., *Brit. J. Anaesth.*, 22, 3, 145, 1950).

L'injection du mélange et la mise en place du tube trachéal ne durent alors que quelques secondes.

— Enfin, comme ceux de tous les curares, les effets vagolytiques et myo-résolutifs du Flaxédil sont utilisés avec succès dans le traitement des spasmes laryngés.

L'anesthésie obstétricale peut aussi faire appel au Flaxédil. Une des techniques employées et qui donne de bons résultats, peut être schématisée ainsi :

Mise en route d'une perfusion intra-veineuse de poly-vinylpyrrolidone (qui retarde la traversée placentaire des drogues injectées), petites doses de thio-barbiturate (facultatifs), curarisation, analgésique gazeux (protoxyde d'azote) ou volatil (trichloréthylène) complémentaire. Après extraction de l'enfant, approfondissement et entretien de la narcose par le thio-barbiturate

Les doses moyennes (atonisantes) ont été de bonne heure employées pour atténuer les *convulsions sous électro-choc*. LANGLOIS d'abord (151), puis beaucoup d'autres, BOUREAU (*Anest. Analg.* ; 7, 1, 101, févr. 1950), PRESLAND et PALMER (163 (163), ZUILLI (177), FLORDH (*Nord. Med.* ; 44, 1970, 1950), et plus récemment SMITH et THOMAS (169), THOMPSON et NORTON (171), PRIDEAUX C. F., etc., (*B. M. J.*, 4715, 1142, 1951), ABD EL NABY (S.) (*Gaz. Fac. Méd. Caïre*, 16, 5-6, 8-15, 1950) etc..., s'en déclarèrent satisfaits. De même que pour les autres curares, les techniques sont variées : association ou non à un barbiturate (*), emploi ou non de la néostigmine, injection à la demande ou calcul préalable de la dose, etc...

L'endoscopie enfin, fait appel aux doses atonisantes de Flaxédil, car l'absence d'effets histaminiques, donc de bronchospasme, est précieuse pour l'introduction du bronchoscope.

Ces mêmes doses atonisantes ont été jusqu'à présent peu utilisées en neurologie, en rhumatologie, dans les syndromes à base de contracture musculaire.

— *Doses faibles (non curarisantes)* :

En revanche, les doses faibles ont trouvé de nombreuses applications d'abord *obstétricales*.

En effet, dans certains cas (50 % d'après MEYER, 39) elle donnerait chez la primipare un assouplissement des parties molles non négligeable. Cet effet est noté par la plupart des observateurs (LACOMME et Coll., 35, 36, LAFFONT et Coll., 37, SUROT et Coll., 43, etc). Sans intérêt chez la multipare, il pourrait rendre des services chez la primipare âgée, à périnée rigide. Les doses utilisées sont sans danger pour la mère et n'influencent pas l'enfant. LABORIT, CHAILLOT, insistent également à plusieurs reprises sur les effets ocytotiques de ces doses. Effets discutés par VANDELLI (44) et d'ailleurs accompagnés d'une contracture du col contre laquelle on doit lutter soit par l'emploi de Spasmalgine, soit par l'association d'un anti-histaminique au curarisant. La voie d'introduction utilisée est le plus souvent la voie intra-musculaire. Les doses varient suivant les auteurs, les plus fortes (COTTEL et DELECOUR, 25) étant de 0,04 à 0,08 gr. Le fait important à retenir est qu'elles ne doivent être injectées qu'à dilatation complète.

(*) JONES et ROSENBUSCH (147) donnent 0,06 à 0,08 gr. de F. avec 0,25 à 0,5 de thiopentone et de l'atropine ; COFFIN (127) préfère ne pas mélanger les 2 drogues.

De nombreux syndromes considérés comme étant d'origine neuro-végétative, ont été traités avec des succès variables par le Flaxédil à doses faibles. Citons entre autres :

Hypertension essentielle, spasmes vasculaires, phlébites, atonies intestinales (LABORIT) (29, 148), douleurs épigastriques (MAYER) (155), mais surtout certaines *algies pelviennes* sans substratum anatomique (GAUDEFROY) (137) et en particulier les dysménorrhées (DE GENNES et Coll.) (130) ; (GOLDBERG) (138).

Le Flaxédil a été appliqué *localement*, par la voie intra-artérielle (fémorale) d'abord : elle permet d'obtenir une curarisation locale plus prononcée au niveau des fléchisseurs, utile par exemple en orthopédie, sans les effets histaminoïdes que l'on observe dans les mêmes conditions avec le d-tubocurarine. (CID DOS SANTOS et LOPES SUARES) (126). Par voie percutanée ensuite, la drogue étant déposée par ionisation au niveau de certaines paralysies faciales.

On sait enfin que les curares ont été utilisés pour certains diagnostics. DUNDEE (132) utilise le Flaxédil à la dose de 0 gr/kg 00025 pour le diagnostic de la myasthénie. Son action marquée est par contre immédiatement réversible et surtout plus douce que celle des curares naturels.

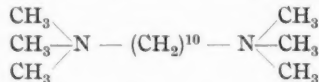
D. LES BROMURE ET IODURE DE BIS-TRI-MÉTHYL-AMMONIUM EN C 10 : (DÉCAMÉ-THONIUM)

1) *Propriétés physico-chimiques :*

Le curarisant d'origine anglaise que nous envisagerons maintenant est un des di-ammoniums quaternaires préparés par KING et étudiés en 1948 par BARLOW et ING (84). Ce sont des corps très simples, formés de deux fonctions ammonium quaternaire, séparées par une chaîne carbonée linéaire. Les dérivés en C₃, C₄, C₅ sont peu actifs, mais à partir de C₇, l'activité augmente rapidement, pour diminuer quand on dépasse C₁₃.

L'intérêt des corps présentant deux groupes ammonium quaternaire et 8 à 12 C vient d'être encore souligné par WALKER (117).

Le produit qui nous intéresse est un tri-méthyl-ammonium en C₁₀ :



Il est spécialisé à l'heure actuelle sous les noms d'EULISSIN (sous forme de di-iodure), SYNCURINE (di-bromure) à ne pas confondre avec la Syncurarine (Flaxédil), SYNACUR et DECONTRAX (L 808).

C'est un sel blanc cristallisé, facilement solubilisé dans l'eau en donnant une solution neutre ; il est miscible aux alcaloïdes, à la procaine et aux thio-barbiturates ; il n'est pas irritant.

La plupart des auteurs (D'ERRICO) (89, récemment) insiste sur la simplicité de sa préparation et son prix de revient peu élevé.

Il est présenté le plus souvent en ampoules de 0 gr 005 (2 cm³ 5) ou de 0 gr 010 (10 cm³).

EFFETS CHEZ L'HOMME :

Disons d'abord, bien que cela ne rentre pas dans le cadre de notre rapport, mais parce qu'en revanche cette notion théorique a d'importantes conséquences pratiques, que le mode d'action du décaméthonium est probablement assez différent de celui de la d-tubocurarine et du Flaxédil (PATON et ZAIMIS) (108) : il provoquerait en effet une dépolarisation persistante de la plaque myo-neurale, effet analogue à l'action excitante de l'acétylcholine (*) (voir rapport VAN DE WALLE).

Ce fait pourrait peut-être expliquer certaines particularités du C 10 qui le distinguent des autres curarisants : il n'est pas antagonisé par les anti-cholinestérasiques ; il n'est pas potentialisé par l'éther ; ses effets sont inhibés par l'injection préalable d'un curarisant vrai.

2) Effets sur le muscle strié :

Ces effets furent décrits en détail par ORGANE, PATON et ZAIMIS (105) qui furent les premiers utilisateurs chez l'homme :

L'injection intra-veineuse lente (60 à 90 secondes) de 0 gr 003 de C 10 est suivie d'effets oculaires au bout de 20 secondes. L'activité maximum se manifeste à la quatrième minute, le retour à la normale à la dixième minute. La capacité vitale est réduite de 35 %.

Telles étaient les premières constatations ; elles subirent par la suite peu de corrections :

Le temps de latence est plus long (2 à 3 minutes) pour HEWER et ses collaborateurs (96). Le maximum d'action se fait sentir au bout du même temps pour DAVIES (86).

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que la durée des effets est courte (HOBSON et Coll.) (97) avec quelques variantes : 15 minutes pour 0,003 à 0 gr 004 (ETTERICH) (90), 20 minutes (UNNA et Coll.) (172), 25 minutes avec 0 gr 004 (ELLERKER) (87) (**).

Cette action brève est pourtant *puissante* : Trois fois plus que celle de la d-tubocurarine d'après BARLOW et ING (84), d'une part, HARRIS et DRIPPS, d'autre part (95), et même cinq fois plus, d'après EMMELIN (88) ; vingt fois plus que celle du Flaxédil (UNNA et Coll.) (172).

(*) Du point de vue chimique, il pourrait être considéré comme une acétylcholine non hydrolysable (SCURR) (168^b).

(**) 15 à 25 minutes pour SILVA CARVAHLO L. (Rev. Port. Obst. Gin. Cirur., 3, 5, 294-331, 1950).

Les opinions concordent moins bien en ce qui concerne les *effets respiratoires* du C 10. Nous ne serions pas éloigné de croire que cela tient à la superposition d'effets dépresseurs centraux aux effets paralysants périphériques (voir « effets centraux »).

En effet si certains (PATON et ZAIMIS) (107) considèrent au début (1948) que le C 10 respecte relativement la respiration, que la marge entre paralysie utile et apnée est satisfaisante (DAVIES) (86), qu'il existe, aux faibles doses, non une dépression mais une dyspnée (HOLADAY et Coll.) (98), en revanche, pour d'autres, la marge est petite (SPENCER et Coll.) (115), le seuil d'apnée est bas (UNNA et Coll.) (172), la diminution de la capacité vitale est en réalité de 59 % (SCURR, 1968^b) à 65 % (UNNA et Coll.) et le C 10 n'est vraiment efficace qu'aux doses déprimant la respiration (HEWER et Coll.) (96). ORGANE lui-même (104) observe parfois, après injection de 0 gr 005 de C 10, une apnée de 20 minutes.

En somme : Le décaméthonium est doué d'effets musculaires puissants, fugaces, superposables à ceux des curares naturels dans leur déroulement mais non dans leur genèse, et accompagnés de la dépression respiratoire habituelle.

3) *Effets neuro-végétatifs* :

Ils sont beaucoup moins marqués que ceux de la d-tubocurarine (pour obtenir les mêmes effets, des doses cinq à dix fois supérieures seraient nécessaires — PATON et ZAIMIS (107).

La sialorrhée apparaît parfois, mais peu abondante et disparaît rapidement (ORGANE) (104).

Les modifications cardio-vasculaires sont pratiquement nulles : l'électrocardiogramme demeure normal ; on peut noter une vaso-constriction 14 secondes après l'injection et pendant une centaine de secondes (ORGANE) (104).

L'effet vagolytique des doses curarisantes est net (PARADIS, 1966).

Mais surtout le C 10 paraît parfaitement dénué de propriétés histaminogènes. Tous les auteurs sont jusqu'à présent d'accord sur ce point. PARADIS signale même (106) qu'il administra du C 10 à un asthmatique sans enregistrer ni bronchospasme immédiat, ni complications post-opératoires.

Pourtant, personnellement (100), nous avons recueilli l'observation d'une opérée chez laquelle 0 gr 005 de C 10, sous anesthésie légère, provoquèrent apnée avec résistance à l'insufflation (sans obstacle mécanique), hypotension légère, le tout cédant de façon spectaculaire à l'injection veineuse d'un anti-histaminique de synthèse. Ce cas isolé n'a que peu de valeur.

Enfin le C 10 ne semble pas avoir d'effets nets sur l'utérus gravide : ORGANE (104) l'a utilisé avec protoxyde d'azote et éther à petites doses, au cours de césariennes, avec des résultats satisfaisants : l'utérus se contracte parfaitement et d'autre part, le curarisant ne traverse pas la barrière placentaire.

En somme : Il paraît certain que le C 10 possède un minimum d'effets neuro-végétatifs.

4) *Effets centraux* :

On ne pourrait être aussi affirmatif, nous semble-t-il, en ce qui concerne ses effets centraux.

Les premiers expérimentateurs avaient déjà noté la possibilité d'un léger effet narcotique, peut-être subjectif, il est vrai, (ORGANE, PATON et ZAIMIS) (105).

Il existe d'autre part quelques observations troublantes : Celles de ETTERICH (90), par exemple : un cas de dépression respiratoire prolongée *sans relâchement musculaire* et un autre incident respiratoire nécessitant l'emploi d'un antidote (C 5). Celles de BARRY et STRATON également (85) qui, dans deux cas, voient le retour à une respiration normale très retardé ; il s'agissait d'anesthésies banales, au Pentothal- C 10, pour gastrectomie et néphrectomie. GRAY (92), VETTEN (116), ont eu également des accidents. On peut les mettre au compte d'une action cumulative du curarisant. Mais d'autres (*voir catabolisme*) ont montré qu'il n'y avait au contraire aucune accumulation.

Malgré cette absence d'accumulation, particulière au C 10, et prouvée par des travaux sérieux, UNNA et ses collaborateurs (172) enregistrent de leur côté des arrêts respiratoires de plusieurs heures après administration répétée de C 10. Cette prolongation paradoxale des effets dépresseurs après retour apparent de l'activité musculaire, phénomène que nous avons observé avec d'autres curarisants (336 HC) en impose à notre avis pour une action sur les centres respiratoires.

5) *Catabolisme, accidents, antidotes* :

Nous avons vu que, d'après les derniers travaux en date, le C 10 semble dénué de toute action cumulative [(UNNA et Coll., 172)] et que même, il présenterait une tachyphylaxie notable (PÉLIKAN et Coll.) (109, 110). Il n'y aurait donc pas intérêt à répéter les doses de C 10.

Certains accidents, signalés plus haut, peuvent être considérés comme des phénomènes de sensibilisation. Quelques accidents semblables ont été enregistrés avec le Flaxédil, nous l'avons dit. Pour le C 10, comme pour le Flaxédil, l'injection préalable d'une dose test ne paraît donc pas inutile. [ETTERICH (90), injecte d'abord, à titre d'essai, 0 gr 001 de C 10].

Ceci est d'autant plus vrai que l'on ne dispose pas, comme avec les autres curares, d'antidote satisfaisant. PATON (107), un des premiers expérimentateurs, jugeait déjà « désirable de trouver avant d'employer le C 10 en clinique, un antidote satisfaisant ». En effet la néostigmine et tous les anti-cholinestérasiques sont non seulement inefficaces, mais dangereux (PRESLAND et PALMER) (163), ce qui ne saurait nous étonner, si nous nous souvenons du mode d'action du C 10 au niveau de la plaque myo-neurale, semblable à celui de l'acétylcholine.

En revanche, les effets du C 10 peuvent être supprimés par l'administration de certains corps de la même série chimique, possédant moins d'atomes de carbone. Le produit en C 5 a été le plus employé et fut même commercialisé sous le nom d'ANTILUSIN. Les doses utilisées doivent être en principe 10 fois plus fortes que celles de C 10 (0 gr 005 de décaméthonium sont antagonisés par 0 gr 05 de pentaméthonium).

Bien que ETTERICH ait signalé récemment un incident traité avec succès par le C 5, l'emploi de ce produit paraît en voie d'abandon, car, ganglioplégique puissant, il possède des effets secondaires hypotenseurs qui peuvent être dangereux. Au demeurant, son action décurarisante est incomplète et pas aussi satisfaisante que celle de la Prostigmine pour les autres curares (HUNTER) (101).

6) *Utilisation chez l'homme :*

a) *Posologie :*

Ici encore, la posologie varie beaucoup suivant les auteurs et probablement, suivant les effets recherchés par eux.

Bien que DAVIES (86) considère qu'elle ne dépend pas du poids, mais surtout de l'âge et des facteurs émotionnels, certains l'expriment en la rapportant au poids corporel du sujet :

0,0008 gr/kg pour HOBSON (97),
0,001 gr/15 kg puis ré-injections de demi-doses pour HEWER (96).
D'autres proposent plus simplement des doses absolues :
0,0015 à 0,010 (ORGANE) (104),
0,002 à 0,005 et jusqu'à 0,015 (ELLERKER) (87),
0,001 (test), puis 0,003-0,004 et jusqu'à 0,007-0,008 (ETTERICH) (90).
Moins de 0,003 pour l'intubation trachéale (BAILEY et Coll.) (82).
Dose initiale de 0,003 (BALATHASAR et Coll.) (83).
0,006 à l'ouverture du péritoine, puis 0,003 (PETRUCCI) (111).

Quelques-uns comparent la posologie du C 10 à celle de la d-tubocurarine prise comme étalon :

0,003-0,005 C 10 = 0,015-0,021 d-tubocurarine (ELLERKER) (87)
0,001 C 10 = 0,004 d-tubocurarine (HOBSON et PRESCOTT) (97), etc.

En somme : La posologie du C 10 va de 0,001 à 0,015 gr avec comme dose initiale moyenne chez l'adulte : **0 gr 004.**

b) *Associations :*

Comme les autres curarisants, le C 10 a été associé à toutes les anesthésies, y compris l'anesthésie locale (par PETRUCCI, en particulier, 111). Notons seulement ce qui fait son originalité :

— Il n'est pas potentialisé par l'éther (HARRIS et DRIPPS) (95), (HOLADAY et Coll.) (98), etc.) ; (*)

— Il a été associé à la d-tubocurarine avec des résultats contradictoires :

PATON (107), KEIR (102, etc.), avaient déjà remarqué que les doses de C 10 devaient être augmentées lorsque le sujet avait reçu auparavant une injection de d-tubocurarine.

Pourtant ELLERKER (87) utilise le C 10 pour la fermeture du péritoine après curarisation avec un alcaloïde naturel. De leur côté VETTEN et NICHOLSON (116) notent l'effet adjuvant de petites doses de d-tubocurarine.

Mais des travaux plus récents (PELIKAN et Coll.) (109-110) ; (UNNA et Coll.) (172) ; ont montré que la d-tubocurarine supprime toute réponse à l'injection ultérieure de C 10.

c) Applications :

Les indications du C 10 sont celles de tous les curarisants, mais ses effets fugaces le font préférer pour les interventions courtes, l'intubation trachéale et la bronchoscopie, l'électro-choc sous curare.

Faute d'effets secondaires marqués, les applications médicales des doses faibles sont encore plus restreintes que celles du Flaxédil.

— Chirurgie :

Pour la chirurgie thoracique, la d-tubocurarine, dont les effets sont plus prolongés et plus intenses (?) paraît préférable à VETTEN et NICHOLSON (116). Notons pourtant l'observation très originale de SELICK (114) qui administra 0 gr 0075 de C 10 au cours d'une thymectomie pour *myasthénie* grave, et qui n'observa, contrairement à ce que l'on voit avec les autres curarisants, aucune sensibilisation du sujet à la drogue myo-résolutive.

En tout cas toute la chirurgie abdomino-pelvienne peut se pratiquer sous C 10 (ANDERSEN F (81), D'ERRICO, (89), GRAY (9), CONDON (128), etc.).

Mais le décaméthonium devient plein d'intérêt quand la curarisation ne sert qu'à faciliter l'intubation trachéale, sans être utile pour l'opération. (ELLERKER (87)). De nombreux auteurs insistent sur l'absence de réflexes à l'introduction du tube (BAILEY et MURPHY, parmi d'autres) (82).

Dans le même ordre d'idées l'association Pentothal-curarisation-brève paraît idéale pour les interventions d'oto-rhino-laryngologie. (SCURR) (112), HUDON et DECHÈNE (99), etc.).

La bronchoscopie à l'état de veille peut se pratiquer avec l'aide du C 10 (PETRUCCI) (111) :

(*) Pourtant SECHFR trouve une action additive, éther + C₁₀, comme avec la Flaxédil. (*Acta pharm. toxic.*, 7, 1, 83-93, 1951.)

Préparation atropinique ; anesthésie locale ; injection veineuse de 0,003 gr. de C₁₀ ; l'effet broncho-émollient apparaît en 40 à 60 secondes ; sinon, ré-injection de 0,003 gr. IV. La dépression respiratoire peut être combattue par des pressions thoraciques, la liberté des voies aériennes étant assurée par le tube du bronchoscope.

— *Obstétrique* :

Le C 10 a été utilisé à plusieurs reprises pour des césariennes et d'abord, nous l'avons déjà dit, par ORGANE (104) : 0 gr 003 IV, 10 minutes avant l'extraction, avec analgésie au protoxyde d'azote et parfois des traces d'éther. L'utérus est contracté aussi bien qu'après injection de post-hypophyse. YOUNG (118), ELLERKER (87) et d'autres ont confirmé cette opinion.

— *Convulsivo-thérapie* :

Elle semble être l'indication majeure du C 10 (GROB et Coll., 93 — DAVIES et LEWIS, 86 — HOBSON et PRESCOTT, 97 — etc.). Les doses utilisées correspondent sensiblement à la dose chirurgicale initiale, peut-être un peu plus faible (0,00075 gr/15 kg d'après SCHOELLY, 113).

— *Médecine* :

Nous possédons une seule observation, mais très détaillée et concluante, de l'emploi du C 10 dans le traitement du *Tétanos*, celle de KEIR (102) :

Les injections étaient de 0 gr. 001 associé à de la Pethidine (Dolosal). Le sujet reçut ainsi 0 gr. 05 en 48 heures : on obtint un bon contrôle des spasmes et de la rigidité, une diminution de la douleur, sans dépression respiratoire ni réflexes de toux.

GUILD (94) enfin, utilisa le C 10 pour traiter certains syndromes d'hypertonie musculaire (hémiplegie, sclérose disséminée avec quadriplégie, Parkinsonisme).

7) *Drogues similaires* :

Bien que volontairement limité aux seuls curarisants susceptibles d'être utilisés couramment chez l'homme, ce rapport ne serait pas complet, s'il ne montrait pas qu'il existe bien d'autres produits intéressants.

C'est le cas, par exemple, du « M III » (GINZEL, KLUPP et WERNER) (91) qui est chimiquement très voisin du décéméthonium : ce bis-cholinester de l'acide adipinique (utilisé sous forme de sel iodé) possède également une chaîne de dix atomes carboniques.

Le blocage neuro-musculaire provoqué par le « M III » chez l'animal non anesthésié est plus important qu'avec le décéméthonium. Comme ceux du décéméthonium, ses effets sont renforcés par les inhibiteurs de la cholinestérase (ésérine).

Enfin, TAYLOR (E. P.) et COLLIER (H. O. J.) (*Nature*, **167**, 4252, 692-693,

1951) au moment où nous mettons sous presse, étudient certains sels bis-quaternaires de la laudanose, et en particulier le décaméthylène- $\alpha\omega$ -bis-1 (3'.4'-diméthoxy benzyl)-6, 7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-iso-quinolinium méthiodide (composé 20), plus actif que la d-tubocurarine, antagonisé par la néostigmine, présentant pourtant certaines affinités avec les sels du décaméthonium.

Ainsi donc, nous possédons avec les sels de gallamine (Flaxédil) et de décaméthonium (C 10) des curarisants efficaces, l'un fugace, l'autre relativement étalé, qui, entre des mains expertes et guidées par une connaissance approfondie de leurs propriétés, ont déjà fait leurs preuves et paraissent dignes d'être largement utilisés.

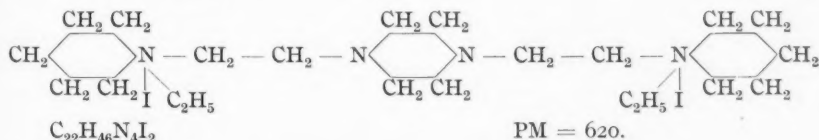
Mais on conçoit qu'il puisse être utile de posséder en outre, d'une part et surtout un produit plus fugace que le C 10, d'autre part un produit plus étalé que le Flaxédil. Ainsi se trouverait réalisée une « gamme » de curarisants, grâce à laquelle l'Anesthésiologiste pourrait toujours proportionner l'effet obtenu aux nécessités de la Chirurgie, de l'Obstétrique ou de la Médecine.

Il est possible que ce vœu soit réalisé par deux produits nouveaux : le 362 IS, fugace, et le 336 HC, étalé. Mais bien que déjà utilisés chez l'homme, ces curarisants ne sont pas encore commercialisés. Nous ne pouvons dire actuellement si ce sont eux ou d'autres qui seront retenus pour l'emploi clinique régulier. C'est pourquoi nous ne leur ferons qu'une place limitée.

E. 336 HC et 362 IS (4423 RP, Tachycuraryl) :

1) 336 HC :

HAZARD et ses collaborateurs (180) étudiant de nouveaux « oniums » dérivés de tétramines tertiaires, ont sélectionné, parmi 16 autres composés, le 336 HC dont la formule est probablement la suivante :



C'est le di-iodoéthylate de NN' bis (pipéridyléthyl) pipérazine.

Il se présente sous forme de cristaux blancs, à point de fusion 215°, solubles dans l'eau, dans l'alcool à chaud, insolubles dans l'acétone et dans l'éther, ne précipitant pas les barbiturates.

Au laboratoire, ce produit s'est révélé 66 fois moins toxique que la d-tubocurarine, alors qu'il n'est que 15 fois moins actif sur le tonus des muscles de la nuque et du cou du lapin. Par contre la durée de la curarisation chez le même animal sou-

mis à la respiration artificielle est moitié moins prolongée avec le 336 HC qu'avec le curare naturel. Mais la marge entre effet *Head-Drop* et apnée est importante. Enfin, avantages appréciables, le 336 HC n'a aucun effet cardio-vasculaire ; il est antagonisé par l'ésérine et la néostigmine.

Ces premières constatations furent précisées et corrigées par les travaux de DELAY et de ses collaborateurs (179) qui, utilisant le produit en convulsivo-thérapie, retrouvèrent l'absence d'effets cardio-vasculaires, l'activité antagoniste de la Prostigmine, l'abolition remarquable des réflexes pharyngés. Mais ils observèrent également une action sédatrice et euphorisante, avec tendance à la somnolence et potentialisation des effets narcotiques des barbituriques. D'autre part, la reprise de la ventilation pulmonaire normale demande parfois 10 minutes. L'hyper-sécrétion bronchique est assez abondante.

De notre côté, avec M^{lle} CHAUVET (178), nous avons associé le 336 HC à différentes anesthésies chirurgicales :

- les *effets musculaires* sont plus étalés qu'ils ne le paraissent au laboratoire : la curarisation s'établit lentement ; parfois le ptosis n'apparaît que 60 secondes après l'injection intra-veineuse ; l'effet *head-drop* deux à trois minutes après ; la paralysie du membre supérieur 4 minutes après. L'atonie, avec conservation des réflexes et des mouvements volontaires, se prolonge longtemps (voir schéma 1) ;

- les *effets neuro-végétatifs* muscariniques sont très peu marqués. L'action vagolytique, comme la paralysie, ne devient importante qu'avec retard : l'intubation trachéale ne doit être tentée qu'un certain temps (4 à 5 minutes) après l'injection ;

- l'existence d'*effets centraux* est probable ; elle expliquerait l'action « sédatrice » notée par DELAY et que nous avons retrouvée. Mais nous avons enregistré également, à peu près dans tous les cas, une dépression respiratoire prolongée, même après retour de tous les réflexes, voire d'un certain degré de conscience. Ce fait est peut-être à l'origine des quelques agitations post-opératoires que nous avons observées après administration de 336 HC. D'autre part, la mise en apnée centrale, par hyper-oxygénation, élimination du CO² et épuisement des réflexes de HÉRING-BREUER, est beaucoup plus facile à obtenir avec le 336 HC qu'avec les autres curarisants ; ceci en imposerait également pour une action dépressive centrale du produit.

- *Catabolisme, accidents, antidotes :*

Les ré-injections de 336 HC sont toujours suivies d'effets cumulatifs nets.

Excepté les dépressions respiratoires de longue durée, mais toujours réversibles, il n'a jamais, jusqu'à présent, été noté d'accidents.

Les effets antagonistes de la néostigmine, quoique indiscutables, ne sont pas

Deux dérivés au moins de la succinyl-choline sont déjà bien étudiés et même commercialisés : le di-iodo-éthylate de succinyl-choline (362 IS, 4423 RP, M 115, Tachycuraryl, Tachycurine, etc.) et le di-iodo-méthylate (370 IS, 4841 RP, LT I, Celocurin, etc.)

Ces produits ne sont pas antagonisés par la néostigmine, qui augmente au contraire leurs effets; ils ne sont pas potentialisés par l'éther : ils s'opposent aux curarisants du type d-tubocurarine-Flaxédil et ne peuvent leur être associés. Ils sont donc à rapprocher des décaméthonium.

See v.9 page 144.



spectaculaires. La dépression respiratoire, en particulier, ne semble pas influencée, ce qui confirmerait son origine centrale.

— *Posologie* :

En convulsivothérapie, DELAY et ses collaborateurs, injectent par voie veineuse, en une fois, chez l'adulte, environ 0 gr 80 en solution à 20 %.

La posologie chirurgicale est sensiblement la même : dose initiale, chez l'adulte 0,60 à 1 gr. Le cas échéant, ré-injection (prudente, à cause des effets cumulatifs) de 0 gr 20 au maximum.

Dose totale atteinte : 1 gr 50 dans un seul cas.

— *Les applications du 336 HC* sont à l'étude : pour le moment nous le réservons aux cas qui nécessitent certainement une curarisation de longue durée, et à ceux dans lesquelles il faudra obtenir une apnée centrale à la demande.

— *En somme* : Le 336 HC est un curarisant puissant, peu toxique, étalé, sans effets neuro-végétatifs importants, mais probablement doué d'effets dépresseurs centraux qui compliquent légèrement son emploi.

2) 362 IS (4423 RP, Tachycuraryl) :

C'est à l'Institut Supérieur de la Santé de Rome, que BOVET et ses collaborateurs synthétisèrent et étudièrent, parmi beaucoup d'autres produits, le 362 IS et un corps voisin le 436 IS. Le 362 IS est le di-iodo-éthylate de bis-diméthylamino-éthyl.

Il fut employé chez l'homme jusqu'à présent par VALDONI (183) et par MAZZONI et MARGHERI (182). Nous l'avons personnellement utilisé sous sa forme française (4423 RP) avec au début, les mêmes résultats que les auteurs italiens. Mais il semble que le vieillissement des solutions ait ensuite modifié les propriétés de la drogue et nous avons dû abandonner son emploi, en attendant la réalisation d'un produit stable.

Le ^{362 IS}336 HC est un curarisant vrai, aux effets musculaires puissants, avec très peu d'effets secondaires, et doué d'une toxicité minime (il faut 300 doses apnéisantes pour tuer l'animal sous respiration artificielle).

Mais ce qui le caractérise avant tout, c'est la brièveté extraordinaire de son action. Une dose intraveineuse de 0,03 à 0 gr 04 provoque l'apnée en 5 secondes et celle-ci disparaît à la 20^e seconde. Tout effet musculaire a cessé au bout de 120 secondes environ. La ré-injection d'une dose identique à la précédente, quelques secondes après la décurarisation, provoque des effets à peine plus intenses, ce qui traduit un très discret phénomène d'accumulation et met en évidence la rapidité de neutralisation du produit.

— *Posologie* : La dose *head-drop* I.V. chez le lapin est de 0,0005 gr/kg et la

See v.

dose d'apnée 0,00125 gr/kg. Dix doses apnéisantes (0,0125 gr/kg) donnent une curarisation de 20 minutes.

Les doses employées chez l'homme par les premiers utilisateurs s'étendent entre 0 gr 05 et 0 gr 14.

— *Applications* : Les indications du 362 IS sont naturellement très particulières ; il ne saurait être question de faire appel à lui en chirurgie abdominale ou thoracique, le nombre des ré-injections devant être beaucoup trop important.

Il existe pourtant un cas spécial où les premiers auteurs et nous-mêmes avons eu recours au 362 IS : c'est pour la fermeture du péritoine après anesthésie locale : l'injection I. V. de 0 gr 04 de 362 IS procure à ce moment, en quelques secondes, une disparition de la poussée viscérale (avec apnée) qui dure juste le temps de faire le surjet péritonéal.

Mais la grande indication du 362 IS, reste pour le moment l'endoscopie et en particulier, la bronchoscopie.

Après administration de 0 gr. 50 de Pentothal, injection de 0,02 à 0 gr. 04 de 362 IS, immédiatement avant l'introduction du bronchoscope. Les cordes vocales se relâchent complètement ; le réflexe tussigène est pratiquement absent.

L'apparition, chez certains sujets sensibilisés, d'une dépression respiratoire, n'est pas inquiétante, car celle-ci est réversible 30 à 40 secondes.

Si les effets de la première dose disparaissent trop vite, une nouvelle injection de 0,010 à 0 gr. 015 suffit à rétablir le calme nécessaire pour terminer l'examen (MAZZONI) (182).

— *En somme* : le 362 IS est un curarisant puissant; pur, peu toxique, probablement un des plus fugaces qui soient à l'étude en ce moment, et certainement, quoiqu'avec des indications limitées, promis à un bel avenir.

CONCLUSION

Nous ne saurions empiéter sur les prérogatives du Congrès en apportant ici une conclusion définitive à notre enquête sur la position actuelle des curarissants de synthèse en Anesthésiologie.

Qu'on nous permette pourtant d'esquisser une justification des très nombreuses recherches tant expérimentales que cliniques concernant ces corps.

Un des principaux arguments est d'ordre économique seulement ; mais, pour les pays non producteurs de curares naturels, il ne manque pas de poids : la synthèse des curarissants actuellement commercialisés est le plus souvent très simple, leur solubilisation facile, donc leur prix de revient peu élevé ; la matière première est abondante et par conséquent leur production n'a pas de raison de cesser un jour, même dans le cas d'une guerre, où ils joueraient un rôle limité mais impor-

tant pour le Service de Santé. La technique d'ailleurs proposée par ORGANE (104), pour les ambulances chirurgicales qui associe thiopentone, décaméthonium et insufflation d'air, faisant appel à des drogues et à un matériel simples, inaltérables, peu encombrants, est utilisable en tous temps, sous toutes les latitudes, pour à peu près tous les cas chirurgicaux.

Mais il existe d'autres arguments qui ont davantage leur place dans un rapport scientifique :

Les curares naturels sont, il est vrai, de jour en jour mieux purifiés, mieux standardisés ; leurs propriétés peuvent être encore améliorées par certains procédés chimiques, comme la méthylation ; ils ont rendu d'immenses services et doivent en rendre encore.

Pourtant, « les curarisants de synthèse offrent des *garanties de constance* » (LAPICQUE) que ne peuvent apporter les produits d'extraction.

Mais surtout les drogues naturelles ne nous offrent pas la *gamme étendue* réalisée déjà par les curarisants synthétiques, puisque nous disposons pour le moment d'au moins quatre produits, qui sont par ordre de durée d'action croissante : 362 IS, décaméthonium, gallamine, 336 HC. Or cette liste est loin d'être close et l'on peut craindre seulement qu'elle s'allonge à l'excès, compliquant la tâche du praticien.

D'une façon générale, les relâchants musculaires retenus pour l'emploi clinique n'ont pratiquement pas d'*effets secondaires*. Ce fait les écarte de quelques applications médicales limitées, et, il faut bien le dire, sans grand intérêt, pour lesquelles on doit préférer les alcaloïdes. Mais en revanche il rend beaucoup plus sûr leur emploi en chirurgie, en obstétrique, en convulsivothérapie et en endoscopie.

La *libération d'histamine*, en particulier, importante avec les curares naturels, très faible avec le C 10, est pratiquement nulle avec les autres curarisants. Les accidents qu'elle est susceptible de provoquer, quoique exceptionnels, ne sont pas sans gravité. D'autre part les produits synthétiques même injectés rapidement ne provoquent pas de *chute tensionnelle* ; il n'en va pas ainsi, on le sait, avec la d-tubocurarine.

On a reproché aux curares naturels de précipiter les solutions de barbiturates ; mais on ne peut considérer ce phénomène comme un inconvénient grave.

En revanche, la *toxicité* des curarisants de synthèse livrés au praticien est beaucoup plus faible que celle de la d-tubocurarine. Les chiffres trouvés en laboratoire, par rapport à celle-ci, sont approximativement les suivants :

- 362 IS : 50 fois moins toxique, 4 fois moins actif.
- C 10 : 4 fois moins toxique seulement, mais 3 fois plus actif.
- Flaxédil : 22 fois moins toxique, 4 fois moins actif.
- 336 HC : 66 fois moins toxique, 15 fois moins actif.

On peut discuter l'importance de ces inconvénients des curares naturels. Il est plus difficile de nier leur existence. Il est en tout cas à peu près impossible de trouver des avantages aux produits naturels sur les produits de synthèse. A nos yeux donc, les curarisants synthétiques que nous venons d'étudier, ou d'autres à venir, supplanteront fatalement les curares d'origine végétale.

Une fois admise la supériorité de plus en plus nette des curarisants de synthèse, peut-être resterait-il à faire une discrimination parmi ceux-ci pour recommander les meilleurs aux praticiens. Il est possible que le *Congrès* prenne la responsabilité de ce choix, bien que cela paraisse encore prématuré au moment où de nombreuses études sont en cours. A l'instant même où nous écrivons, ce choix, écartant 362 IS et 336 HC, encore trop peu expérimentés, se fixerait sur le C 10, avec quelques réserves dues à l'absence d'antidotes, à l'étroitesse de la marge entre effet utile et apnée, aux quelques cas de dépression prolongée qui ont été signalés — et surtout sur le Flaxédil, qui, largement utilisé maintenant n'a pas encore fait l'objet de critiques graves et dont la marge de sécurité paraît satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

(Arrêtée au 1^{er} mai 1951)

Généralités

1. BERMAN (S.). — Effets du curare et de la Prostigmine sur le système nerveux central. *Connecticut St. Med. J.*; **12**, 1111, déc. 1948.
2. BERTRAND (I.), QUIVY (D.), GAYET-HALLION (T.). — L'antagonisme curare-cardiazol mis en évidence sur l'électro-encéphalogramme du lapin. *J. Physio.*; **41**, 2, 2, 127-129, 1949.
3. BRACCI (U.), LORENZINI (L.). — Modifications organiques par l'administration de curare à larges doses. *Giorn. Ital. Anest.*; **15**, 3, 171, août-sept. 1949.
4. BRUZZONE (L.), CIOCATTO (E.). — Premières observations de l'emploi du curare en aérosols. *Giorn. Ital. Anest.*; **15**, 4, 321-324, oct.-déc. 1949.
5. CHAUCHARD (B. P.), MAZOUÉ (H.). — Action du curare sur les centres nerveux. *48^e Congrès Ass. Fr. avancement Sc.*, 16-21 juill. 1949.
6. EULER, WAHLUND. — Action centrale de la tubocurarine. *B. M. J.*, p. 95, 8 juin 1950.
7. FERRARI (W.). — Variations de la sensibilité du curare après l'administration de différents médicaments. *Gazz. Sanit.*; **81**, 5, 197-198, 1950.
8. GORDON (E. E.), DARLING (R. C.). — Tentative d'introduction percutanée dans les muscles des lapins de d-tubocurarine au moyen d'un courant direct. *Proc. Soc. Exp. Bio. a. Méd.*; **70**, 1, 173-176, janv. 1949.
9. IMPERATI (L.). — Curare et choc. *Presse Méd.*; **58**, 83, 1512, 1950.
10. IMPERATI (L.), D'ERRICO (G.), RUGGIERO (A.). — Curare et choc. *J. Intern. Coll. Surg.*; **13**, 1, 54-56, 1950.
11. LI (T. H.), JACOBS (B. R.), AVIADO (D. M.). — Dépression respiratoire précoce par le curare. *J. Pharm. a. Exp. Thérap.*; **101**, 1, 22, 1951.
12. MICHEZ (J.), COLINET (E.), TOMBERG (V.). — *Acta Physiother. et Rheum. Belg.*; **1**, 20, 1949. Diélectrolyse du curare.
13. QUIVY (D.), BERTRAND (I.), GAYET-HALLION (TH.). — Influence des curarisants sur l'activité électrique cérébrale du lapin. *Arch. Int. Pharm.*; 1950.

Anticuraraires :

14. CALDEYRO (R.), AUSTT (E. C.). — Sur la pharmacologie du diméthylcarbamate d'hydro-phényl-benzyl-triméthylammonium (Nu 683). *Arch. Int. Pharm. Thérap.*; **79**, 4, 454-460, 1^{er} juin 1949, et *idem*; **80**, 1, 79-94, 1^{er} juill. 1949.
15. DEPIERRE (F.). — Propriétés décurarisantes de l'iode de m-hydroxyphényltriméthylammonium ou 2861 CT. *C. R. séan. Acad. Sc.*; **251**, 14, 670-672, 1950.
16. FUNKE (A.), DEPIERRE (F.). — Propriétés anticurarissantes de quelques sels d'ammonium quaternaire dérivés d'aminophénols. *C. R. séan. Acad. Sc.*; **230**, 2, 245-247, 9 janv. 1950.
17. MCFARLANE (D. W.), PELIKAN (E. W.), UNNA (K. R.). — Évaluation des médicaments curarisants chez l'homme. *V. J. Pharm. a. Exp. Ther.*; **100**, 3, 382-392, 1950.
18. MCFARLANE (D. W.), PELIKAN (E. W.), UNNA (K. R.). — Action anti-curarisante des dérivés de la néostigmine chez l'homme non anesthésié. *J. Pharm. a. Exp. Ther.*; **101**, 1, 24, 1951.
19. MAZZELA (H.), MIGLIARO (E.). — Action décurarisante du bromure de Nu 683. *Arg. Soc. Biol. Montevideo*; **15**, 1-4, 74-77, 1948.
20. RANDALL (L. O.). — Action anti-curare des sels d'ammonium quaternaire du phénol. *J. Pharm. a. Exp. Ther.*; **100**, 1, 83-93, 1950.
21. RASKOVA, VOTAVA (Z.), ZELENKOVA (B.). — Méthylisothiourée (MITU) comme antidote du curare. *Biol. Listy*; **30**, 4, 251-255, 1950.
22. WAQUET. — Curare et Prostigmine: 2 cas de mort par syncope cardiaque. *Presse Méd.*; 59, 6, 117, 1951.

Obstétrique :

23. BINDA (B.), MARTINETTO (G.). — Applications non opératoires du curare. *Minerva Méd.*; **40**, 1, 1, 6 janv. 1949.
24. CHAILLOT (P.). — De l'expérimentation curarique à dose neuro-végétative. Son apport à la connaissance de la physiologie de l'innervation utérine. *Th. Bordeaux*; 28 juill. 1948.
25. COTTEEL (P.), DELECOUR (M.). — *Echo Méd. Nord.*; **21**, 10, 413-419, 1950.
26. FARAGGI (A.), CACAVELLI (A.). — L'association curare-protoxyde d'azote dans l'analgésie obstétricale. *Soc. Obst. Gyn.*; Alger, 28 avril 1949.
27. HANNES (J.). — Essai d'utilisation du curare dans la conduite de l'accouchement. *Bruxelles Méd.*; **29**, 24, 1352-1356, 12 juin 1949.
28. HARROUN (P.), FISCHER (C. W.). — Effets physiologiques du curare : l'impossibilité de son passage au travers de la membrane placentaire ou de paralysie des contractions utérines. *Surg. Gyn. Obst.*; **39**, 1, 73-75, juill. 1949.
29. LABORIT (H.). — Le curare à doses infra-liminaires. *Sem. Hôp. Paris*; **25**, 37, 18 mai 1949.
30. LABORIT (H.). — Effets de certains produits à action neuro-végétative au cours de l'accouchement. *Bull. Ass. Gynéco. et Obstét.*; 4 bis, 253-255, 1950.
31. LABORIT (H.), CHAILLOT (P.). — Le curare en obstétrique. *Journées Thérap. Paris*, 13-14 oct. **2** 1948 (*Doim Edit.* 49).
32. LABORIT (H.), CHAILLOT (P.). — Le curare à doses neuro-végétatives au cours de l'accouchement eutocique. *Afrique Fr. Chir.*; 3-4, 53-56, mars-avril 1949, et *Presse Méd.*; 12, 19 fév. 1949.
33. LABORIT (H.), M^{lle} VALLA, LE LOMER, VOGEL (L.). — L'analgésie et l'accélération de l'accouchement par l'association curare-spasalgine. *Gyn. Obst.*; **47**, 4, 585, 1948.
34. LACOMME (H.). — L'usage des curarisants et des faux curarisants. *La Médecine*, **30**, 10, 16, oct. 1949.
35. LACOMME (H.), MAYACOS. — Sur l'usage d'un curarisant de synthèse en obstétrique. *Soc. Gyn. Obst.*; Paris, 6 déc. 1948.
36. LAFFONT (A.), FARRAGI (A.), CACAVELLI (A.). — L'association curare-protoxyde d'azote dans l'analgésie obstétricale. *Bull. Ass. Gynec. Obstet.*; **1**, 3, 270, 1949.
37. LANTUEJOL. — A propos du curare. *Soc. Gyn. Obst.*; Paris, 10 janv. 1949.
38. MEYER (M. P.). — Contribution à l'étude de l'accélération du travail au cours de l'accouchement par l'emploi du curare. *Soc. Gyn. Obst.*; Colmar, 4 fév. 1950, in : *Strasbourg Méd.*; 1, 10, 543-548, 1950.

40. PUCHOT (H.). — Essais de diminution des résistances musculaires à la progression fœtale pendant le travail. Étude d'un curarisant et d'un faux curarisant de synthèse. *Th. Méd.; Paris*, 15 fév. 1949.
41. SUREAU (M.). — Contribution à l'étude du curare à doses non curarisantes en obstétrique. *Soc. Gyn. Obst.; Paris*, 13 juin 1949.
42. SUREAU (M. J.). — Anesthésie et analgésie obstétricales; essai de synthèse. Étude de l'analgésie à la période d'expulsion par l'usage du curare à doses infra-curarisantes. *Th. Méd.; Paris*, 1949.
43. SUROT (G.), SUREAU (M.). — Contribution à l'étude du curare à doses non curarisantes en obstétrique au cours de la période d'expulsion. *Bull. Ass. Gynec. Obstet.*; **1**, 3, 270, 1949.
44. VANDELLI (I.). — Action du curare et des agents provoquant le relâchement musculaire sur l'utérus isolé. *Ann. Ostet. e Gineco.*; **71**, 4, 478-488, 1949.
45. ZAMBONI (A.). — Curare à la période expulsive de l'accouchement. *Policlinico*; **56**, 27, 797-798, 4 juill. 1949.

Historique :

46. BARTORELLI. — Sur les propriétés curarisantes de certains sels basiques. 1. action sur l'excitabilité musculaire indirecte du lapin. *Ateneo parmense*; **6**, p. 318, 1934.
47. BOVET (D.), COURVOISIER, DUCROT, HORCLOIS. — *C. R. Acad. Sc.*; **223**, 597, 1946.
48. BOVET (D.), DEPIERRE (F.), DE LESTRANGE (Y.). — Propriétés curarisantes des éthers phénoliques à fonction ammonium quaternaire. *C. R. Acad. Sc.*; **2**, 74, 1947.
49. BREMER (F.). — Pharmacologie du tonus musculaire. *Rev. Neuro.*; p. 583, avril 1932.
50. BREMER (F.), TITECA. — Atonie curarique et inhibition de Wedensky. *Arch. Intern. Physio.*; **42**, 223, 1935.
51. BRUNTON, CASH. — *Phil. Trans. B.*; **175**, 197, 1884.
52. BURN (J. H.), DALE (H. H.). — Action de certaines bases d'ammonium quaternaire. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **6**, 417, 1912.
53. CLARK (A. J.), RAVENTOS (S.). — Antagonisme de l'acétylcholine et des sels d'ammonium quaternaire. *Qual. J. Exp. Phys.*; **26**, 375, 1936-37.
54. CRUMBROWN (A.), FRASER (T. R.). — Les changements apportés par l'addition chimique directe sur l'action physiologique de certains poisons. *Proc. Roy. Soc. Edinburg*; **6**, 228, 1868.
55. CRUMBROWN (A.), FRASER (T. R.). — Relation entre constitution chimique et action physiologique. *Proc. Roy. Soc. Edinburg*; **6**, 461, 1868.
56. CRUMBROWN (A.), FRASER (T. R.). — Action physiologique des sels d'ammonium, de triméthylammonium et tétraméthylammonium, des sels d'atropine et des bases dérivés. Avec quelques détails sur l'action physiologique des sels de méthyl- et éthylstrychnine. *Proc. Roy. Soc. Edinburg*; **6**, 556, 1869.
57. CRUMBROWN (A.), FRASER (T. R.). — Relation entre constitution chimique et action physiologique (suite). *Proc. Roy. Soc. Edinburg*; **7**, 663, 1872.
58. DELAY (J.), STEVENIN (L.). — Le curare en convulsivothérapie. *Le curare, Expans. Sc. Fr. Edit., Paris*, 1948.
59. HALPERN (B. N.), BENDA (Ph.), BOURDON (G.). — Propriétés physostigminiques d'un curare synthétique. *C. R. Soc. Bio.*; **141**, 979-981, oct. 1947.
60. HUGUENARD (P.), MARTIN (C.). — Le triméthyl-octylammonium en anesthésie. *Anest. Analg.*; **7**, 3, juin 1950.
61. HUNT (R.). — Quelques effets des composés ammonium quaternaire sur le système nerveux autonome. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **28**, 367, 1926.
62. ING (H. R.), WRIGHT (W. M.). — Action curariforme des sels d'ammonium quaternaire. *Proc. Roy. Soc. B.*; **109**, 337, 1931-32.
63. ING (H. R.), WRIGHT (W. M.). — Premières études sur les propriétés pharmacologiques des sels « onium ». *Proc. Roy. Soc. B.*; **114**, 48, 1933-34.
64. JORDAN (S. N.). — *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*; **8**, 21, 1878.
65. KULTZ. — *Arch. Exp. Path.*; **98**, 339, 1928.
66. LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*; **38**, 213-214, 1930.

67. LAPICQUE (L.). — Étude physiologique sur l'action des curares comme adjuvants de l'anesthésie chirurgicale. *Bull. Acad. Méd.*; 25-26-27, 480, 1947.
68. LAPICQUE (L.). — Rigidité de décérébration chez le crapaud et son utilisation pour éprouver l'action du curare. *C. R. Soc. Bio.*; 657, 1947.
69. LAPICQUE (L.). — Le curare : physiologie générale et introduction au mode d'emploi. *Sem. Hôp. Paris*, 66, 2 sept. 1948.
70. MARTIN (C.). — Le triméthylolctylammonium en anesthésie. *Th. Méd. Nancy*, 19 juin 1950.
71. MORUZZI (G.). — Sur les propriétés curarisantes de certains sels basiques : 2. Action sur le tonus postural. *Ateneo Parmense* ; 6, 336, 1934.
72. NACHMANSON. — Sur la relation de la chronaxie musculaire avec la décomposition du phosphate de créatine. *C. R. Soc. Bio.* ; 101, 1086, 1929.
73. RABUTEAU. — Effets toxiques des iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium. *C. R. Acad. Sc.* ; 76, 887, 1873.
74. RAVENTOS (J.). — Synergie et antagonisme entre acétylcholine et sels d'ammonium quaternaire. *Quat. J. Exp. Phys.* ; 26, 361, 1936-37.
75. REISS (P.). — Action de quelques sels d'ammonium sur l'excitabilité du nerf et du muscle de grenouille. *C. R. Soc. Bio.* ; 103, 985, 1930.
76. REUSE (J.). — Physiologie et pharmacologie du curare. *Gazette Hôp.* ; 49, 590, 4 déc. 1948.
77. TRENDLENBURG (P.). — *Heffter Handb. Exp. Pharm.* ; 1, 664, Berlin 1923.
78. WIEN (R.). — Propriétés curarisantes du 3697 RP. *Arch. Intern. Pharm.* ; 77, 1, 1948.
79. VAN DEN OOSTENDE. — Sur la pharmacodynamie des différentes substances curarisantes. *Arch. Intern. Pharm.* ; 75, 419, 1948.
80. HOPPE (J. O.). — Étude pharmacologique du bis benzochlorure de 2,5-bis-(3-diéthylamino-propylamino) benzoquinone (Win 2747), nouveau médicament curarimimétique. *J. Pharm. Exp. Ther.* ; 100, 3, 333-345, 1950.

Décaméthonium (et drogues similaires)

81. ANDERSEN (E. W.). — Le Synacur, une drogue curarisante synthétique. *Ugeskr. Lacg.* ; 112, 4, 105-108, 1950.
82. BAILEY (P. J.), MURPHY (F. J.). — La Sincurine pour l'intubation trachéale. *Anesthesiology* ; 12, 1, 62-66, janv. 1951.
83. BALTHASAR (A. P.), SARA (C. A.). — Iodure de decaméthonium, C10, employé pour l'anesthésie : rapport préliminaire sur quelques cas. *Med. J. Australia* ; 2, 22, 777-778, 1949.
84. BARLOW (R. B.), ING (H. R.). — Action curaroïde des sels d'ammonium bi-quaternaires. *Nature* ; 161, 718, 1948.
85. BARRY (C. T.), STRATON (J.). — Action cumulative de l'iodure de decaméthonium. *Lancet* ; 260, 6653, 507, 1951.
86. DAVIES (P. L.), LEWIS (A.). — Les effets de l'iodure de decaméthonium (C10) sur les respiration et sur les convulsions électriques chez l'homme. *Lancet* ; 6558, 775, 7 mai 1949.
87. ELLERKER (A. R.). — L'iodure de decaméthonium comme agent curarisant en anesthésie générale. *B. M. J.* ; 4675, 398, 12 12 août 1950.
88. EMMELIN (N.). — Un agent synthétique doué d'action curarisante pour l'utilisation clinique. *Nord. Méd.* ; 43, 6, 255-257, 10 fév. 1950.
89. D'ERRICO (G.). — Première expérience avec une préparation synthétique à action curarisante : le C10. *Giorn. Ital. Chir.* ; 5, 2, 128-129, 1949.
90. ETTERICH (M.). — Quelques données sur l'utilisation d'un produit synthétique à action curarisante (Sincurine) dans les interventions chirurgicales en gynécologie. *Schweiz. Med. Wschr.* ; 5, 109-110, 1951.
91. GINZEL (K. H.), KLUPP (H.) et WERNER (G.). — Sur un di-cholinester à activité hautement curarisante. *Experientia* ; 7, 2, 72-74, 1951.
92. GRAY (A. J.). — L'iodure de decaméthonium comme relâchant musculaire en chirurgie abdominale. *Lancet* ; 258, 6598, 253-255, 11 fév. 1950.
93. GROB (D.), HOLADAY (D. A.), HARVEY (A. H.). — Effets du bis-triméthylammonium decane di-iodure

- et du dibromure sur la fonction musculaire et sur les convulsions provoquées chez l'homme. *New England J. Med.*; **241**, 21, 812-815, 24 nov. 1949.
94. GUILD (A. A.). — Iodure de décāméthonium dans l'hypertonie musculaire. *Lancet*; **259**, 6624, 251-252, 1950.
 95. HARRIS (L. C.), DRIPPS (R. D.). — Emploi du bromure de décāméthonium pour la production du relâchement musculaire. *Anesthesiology*; **11**, 2, 215, mars 1950.
 96. HEWER (A. J. H.), LUCAS (B. G. B.), PRESCOTT (F.), ROWBOTHAM (E. S.). — L'iodure de décāméthonium, relâchant musculaire en anesthésie. *Lancet*; **256**, 6559, 817, 14 mai 1949.
 97. HOBSON (J. A.), PRESCOTT (F.). — Comparaison entre l'iodure de décāméthonium et la d-tubocurarine pour amortir les réactions convulsives de l'électrochoc. *Lancet*; **256**, 6559, 817, 14 mai 1949.
 98. HOLADAY (D. A.), MCGEEHEE (A.), GROB (D.). — Emploi du bis-triméthylammonium décano di bromure en anesthésie. *New England J. Med.*; **241**, 21, 816-817, 1949.
 99. HUDON (F.), DECHÈNE (J. P.). — Action du curarisant C10 en O.R.L. et en ophtalmologie. *Laval. Méd.*, **15**, 10, 1301, déc. 1950.
 100. HUGUENARD (P.). — Note préliminaire sur un di-ammonium quaternaire en C10. *Anest. Analg.*; **7**, 3, juin 1950.
 101. HUNTER (A. R.). — Décāméthonium et hexaméthonium : étude clinique et expérimentale. *Brit. J. Anaest.*; **22**, 4, 218-234, 1950.
 102. KEIR (K. S.). — Traitement du tétanos par l'iodure de décāméthonium. *B. M. J.*; **4686**, 984-985, 28 oct. 1950.
 103. LYONS (R. H.). — L'effet de blocage des ganglions autonomes chez l'homme par le tétraéthylammonium. *Am. J. Méd. Sc.*; **213**, 315, 1947.
 104. ORGANE (G.). — Iodure de décāméthonium en anesthésie. *Lancet*; **256**, 6558, 773, 7 mai 1949.
 105. ORGANE (G.), PATON (W. D. M.), ZAIMIS (E. J.). — Essais préliminaires du décano de bis-triméthylammonium et du di-iodure de pentane (C10 et C5) chez l'homme. *Lancet*; **256**, 6540, 21, 1^{er} janv. 1949.
 106. PARADIS (B.). — Nouveau curarisant de synthèse. *Laval Méd.*; **15**, 6, 761-768, 1950.
 107. PATON (W. D. M.), ZAIMIS (E. J.). — Possibilités cliniques de certains bi-quaternaires provoquant un blocage neuro-musculaire et ganglionnaire. *Nature*, **162**, 810, 1948.
 108. PATON (W. D. M.), ZAIMIS (E. J.). — Action et valeur clinique des agents produisant un blocage neuro-musculaire. *Lancet*; **259**, 6638, 568-570, 1950.
 109. PELIKAN (E. W.), UNNA (K. R.), MCFARLANE (D. W.), CAZORT (R. J.), SADOVE (M. S.), NELSON (J. T.). — Valeur des curarisants chez l'homme. II. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **99**, 215-225, 1950.
 110. PELIKAN (E. W.), MCFARLANE (D. W.), UNNA (K. R.), CAZORT (R. J.), SADOVE (M. S.), NELSON (J. T.). — Valeur des curarisants chez l'homme. III. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **99**, 2, 226-233, 1950.
 111. PETRUCCI (D.). — Un nouveau curarisant synthétique. *Giorn. Ital. Anest.*; **15** 4, 338, oct.-déc. 1949.
 112. Scurr (C. F.). — Emploi du iodure de décāméthonium en anesthésie pour l'endoscopie per-orale. *B. M. J.*; **4692**, 1311-1312, 9 déc. 1950.
 113. SCHOELLY (M. L.). — Résultats cliniques avec la Syncurine, une préparation synthétique à action curarisante. *Praxis*; **2**, 25-27, 1951.
 114. SELICK (B. A.). — *Lancet*; **259**, 6642, 822-823, 1950. L'iodure de décāméthonium dans la myasthénie grave.
 115. SPENCER (C. H.), COAKLEY (C. S.). — Impressions cliniques sur le bromure de décāméthonium en anesthésie. Rapport préliminaire. *Méd. Ann. Distr. Columbia*; **19**, 3, 132-135, 1950.
 116. VETTEN (K. B.), NICHOLSON (J. C.). — Relâchants musculaires : comparaison entre l'action du iodure de décāméthonium C10 et du chlorure de d-tubocurarine en anesthésie. *S. A. fr. Med. J.*; **24**, 33, 692-700, 1950.
 117. WALKER (J.). — Quelques nouveaux curarisants. *J. Chem. Soc.*; **1**, 441, 193-197, 1950.
 118. YOUNG (I. M.). — Relâchement abdominal produit par l'iodure de décāméthonium pendant l'opération césarienne. *Lancet*; **256**, 6564, 1052, 18 juin 1949.
 119. X. — Agents curarisants synthétiques. Somme des recherches récentes. *Pharm. J.*; **108**, 44, 66, 4 juin 1949.
 120. X. — Les composés « méthonium ». *B. M. J.*; **4651**, 474, 25 fév. 1950.
 121. FELDBERG (W.). — Physiologie de la transmission neuro-musculaire et du blocage myo-neural. *B.M.J.*; **4713**, 967-975, 5 mai 1951.

Flaxédil :

122. BAISET (A.), LAPORTE (Y.), GREZES-RUEFF (F.). — Étude pharmacodynamique de quelques substances curarisantes. *Toulouse Med.*; **11**, 521-533, 1949.
123. BERGERON (A. R.). — Essais Cliniques du 3697 RP. *Acta Anest. Belg.*; **1**, 961, déc. 1950.
124. BRACADORO (G.). — Curares naturels et curares de synthèse (tubocurarine et Sincurarine). *Giorn. Ital. Anest.*; **15**, 4, 317, oct.-déc. 1949.
125. CHEYMOL (J.). — Curares naturels et curares de synthèse. *Actualités pharm.*; Masson, Edit., Paris, 1949.
126. CID DO SANTOS (J.), LOPES SUARES (E.). — Tubocurarine et Flaxédil par voie intra-artérielle. *Gaz. Med. Portug.*; **1**, 3, 155-157, 1950.
127. COFFIN (S.). — Relâchants en convulsivothérapie. *B. M. J.*; 4715, 1142-1143, 19 mai 1951.
128. CONDON (H. A.). — Emploi clinique du Flaxédil. *Anaesthesia*; **6**, 2, 92-95, avril 1951.
129. DAVYS (R.). — Tri-iodoéthylate de gallamine (Flaxédil) comme adjuvant pour l'anesthésie générale. *J. Méd. Ass. Eire*; **27**, 161, 87-88, 1950.
130. DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.), COURJARET, GOLDBERG (J.). — Le traitement des dysménorrhées par le curare. *Soc. Méd. Hôp.*; Paris, 16 déc. 1949.
131. DICK (C. F.), BOSMA (J. F.), GELLHORN (E.). — La contracture et sa suppression. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*; **80**, 2-3, 189-193, 1^{er} août 1949.
132. DUNDEE (J.). — La gallamine dans le diagnostic de la myasthénie grave. *Brit. J. Anaest.*; **23**, 1, 39, 41, 1951.
133. ENRIA (G.), CIOCATTO (E.). — Premières données cliniques sur un nouveau curarisant de synthèse. *Congrès Bologne*; 21 oct. 1948.
134. FAIRLEY (B. H.). — Paralysie intercostale prolongée due à un relâchant. *B. M. J.*; 4686, 986, 28 oct 1950.
135. FAYE (H.). — Curarisants en clinique vétérinaire. *Th. Méd. Vét.*; Alfort, 66, 1950.
136. FRANCHI (R.). — L'emploi du curare en orthopédie et en traumatologie. *Chir. degli org. di mov.*; **34**, 4, 1950.
137. GAUDEFROY (H.). — Traitement des algies pelviennes et en particulier de la dysménorrhée par le curare. *Soc. Méd. Anat. Clin.*; Lille, 12 juill. 1950; in *Presse Méd.*; **59**, 22, 436, 1951.
138. GOLDBERG (A.). — Traitement de la dysménorrhée par le curare. *Th. Méd.*; 565, 1949.
139. GUY (P.). — De l'emploi d'un curarisant de synthèse dans les narcoses barbituriques. *Presse Méd.*; **58**, 78, 1371-1372, 9 déc. 1950.
140. HARRISON (B.). — Le Flaxédil en chirurgie O.R.L. chez l'adulte. *Anesthesia*, **2**, 2, 100, 1950.
141. HENDERSON (G. G.). — Flaxédil. *S. Afr. Med. J.*; **23**, 45, 918, 1949.
142. HUDON (F.), JACQUES (A.). — Le Flaxédil. *Congès des trois-rivières*; Québec, 28 mai 1949.
143. HUGUENARD (P.). — Un nouvel ortho-curare français de synthèse. *Ars Medici*; **4**, 1, 89, 1949.
144. HUGUENARD (P.). — Effets et applications d'un curarisant de synthèse. *Brux. Méd.*; **39**, 2059-2065, 25 sept. 1949.
145. HUGUENARD (P.), BOUE (A.). — Un nouveau curarisant de synthèse le 3697 RP. *Anest. Analg.*; **7**, 1, 53-72, fév. 1950.
146. JAQUENOUD (P.). — Indications et pratique de la curarisation. *Sud. Méd. et Chir.*; 620-636, 1950.
147. JONES (W. M.), ROSENBUSCH (H. B.). — Tri-iodoéthylate de gallamine et convulsivothérapie. *B. M. J.*; 4717, 1263-1264, 2 juin 1951.
148. LABORIT (H.). — Indications nouvelles d'utilisation du curare. *Presse Méd.*; **14**, 6 mars 1948.
149. LAMOUREUX (L.), BOURGEOIS-GAVARDIN (M.). — A propos d'un nouveau curarisant de synthèse, le Flaxédil. *Union Med. Canada*; **78**, 10, 1164-1172, 1949.
150. LANDE (M.). — Avantages de la curarisation au cours de la prostatectomie. *Presse Méd.*; **22**, 312, 2 avril 1949.
151. LANGLOIS. — Utilisation en convulsivothérapie d'un nouveau curarisant de synthèse de fabrication française. *Rev. Méd. Navale*; **3**, 4, 441, 1948.
152. LEBLANC (M.). — Le curare comme complément de l'anesthésie. *Gaz. Méd. Fr.*; **55**, 20, 675, oct. 1948.
153. LEULIER (A.). — A propos de la renaissance des curares. *Lyon Pharm.*; **4**, 99-113, 1950.
154. MARTINETTO (G.). — Curares synthétiques en chirurgie abdominale. *Giorn. Ital. Anest.*; **15**, 4, 334, oct.-déc. 1949.

155. MAYER (G.). — Action des curarisants de synthèse au cours des douleurs épigastriques d'origine ulcéreuse ou digestive non ulcéreuse. *Gaz. Méd. Fr.*; **57**, 24, 943, 25 déc. 1949.
156. MUSHIN (W. W.). — Relâchants musculaires. *Pract.*; **164**, 981, 270, 1950.
157. MUSHIN (W. W.), RENDELL-BAKER (L.). — Pethidine intraveineuse et Flaxédil en anesthésie pour les opérations thoraciques. *Brit. J. Anaest.*; **22**, 4, oct. 1950.
158. MUSHIN (W. W.), WIEN (R.), MASON, LANGTON. — Action curariforme du tri- (diéthylaminoéthoxy) benzène tri-éthyl iodide. *Lancet*; 726, 30 avril 1949.
159. O'CONNOR. — Un nouvel agent curarisant. *J. Roy. Nav. Med. Serv.*; **35**, 3, 220-221, 1949.
160. ORGANE (G.). — Modifications et progrès en anesthésie. *Proc. Roy. Soc. Méd.*; **43**, 3, 181, 1950.
161. PALMER (H.). — Succédanés du curare. *Lancet*; **259**, 6630, 419, 1950.
162. PELIKAN (E. W.), UNNA (K. R.), MCFARLANE (D. W.), SADOVE (M. S.). — Dosage des curarisants chez l'homme. IV. Flaxédil. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **100**, 2, 201-209, 1950.
163. PRESLAND (R.), PALMER (H.). — Valeur comparative des curarisants et notion spéciale à la convulsivothérapie. *New Zeal. Méd. J.*; **49**, 262, 1950.
164. RIEUNAU-SERRA (J.), CAMPAN (L.), BOISSON (L.). — Quatre cas d'imprégnation curarique anormalement prolongée. *Soc. Méd. Chir. Pharm.*; Toulouse, déc. 1950.
165. ROUX (M.). — Un nouvel ortho-curare français de synthèse, le 3697 RP. *Presse Méd.*; **57**, 1, 14, 1^{er} janv. 1949.
166. RUDELL (J. S.). — Le Flaxédil comme adjuvant de l'anesthésie, particulièrement avec protoxyde d'azote et Pethidine intraveineuse. *Lancet*; **1**, 20, 953-954, 1950.
167. RUDOLPH (R.). — Curare et produits à effet curarisant. *Saarländisches Arztblatt*; **2**, 29, 1951.
168. SAUERWEIN (W.). — Sur l'anesthésie avec le Pentothal, le protoxyde d'azote, l'oxygène et les curarisants. *Saarländisches Arztblatt*; **1**, 4-6, 1951.
- 168 bis. SCURR (C. F.). — Étude comparative des curarisants. *Brit. J. Anesth.*; **23**, 2, 103-116, 1951.
169. SMITH (R. H. F.), THOMAS (D. L. C.). — Le triéthiodure de gallamine (Flaxédil) comme adjuvant de l'électrothérapie. *B. M. J.*; 4711, 860-868, 1951.
170. SOARES BAIRÓ (G.). — Les premiers résultats obtenus avec un nouvel agent curarisant synthétique français, le 3697 RP (Flaxédil). *Rev. Paulista Méd.*; **37**, 4, 379-381, 6 oct. 1950.
171. THOMPSON (O. S.), NORTON (A.). — Emploi du triéthiodure de gallamine (Flaxédil), pour la modification de l'électrochoc. *B. M. J.*; 4711, 857-860, 1951.
172. UNNA (K. R.), PELIKAN (E. W.), MCFARLANE (D. W.), CAZORT (R. J.), SADOVE (M. S.), NELSON (J. T.). — Valeur des curarisants chez l'homme. *J. A. M. A.*; **144**, 6, 448-451, 1950.
173. WALTON (F. A.). — Le Flaxédil, nouveau curarisant. *Canad. Méd. Ass. J.*; **63**, 2, 123-129, 1950.
174. WIEN. — Tachycardie provoquée par le Flaxédil. *Roy. Soc. Méd.*; 5 janv. 1951.
175. WILSON (H. B.), GORDON (H. E.). — Le Flaxédil comme agent curarisant en anesthésie. *Lancet*; **2**, 504, 1949.
176. WINTER (C. A.), LEHMAN (J. T.). — Études sur les curarisants de synthèse. *J. Pharm. Exp. Ther.*; **100**, 4, 1, 489-501, 1950.
177. ZUILLI (Ch.). — Le curare au cours de l'électrochoc. *Th. Méd.*; Toulouse, 1950.

336 HC et 362 IS (4423 RP) :

178. CHAUVET (J.). — Le 336 HC en anesthésie chirurgicale. *Th. Méd.*; Paris, 1951.
179. DELAY (J.), THUILLIER (J.), THÉVENET (R.). — Essai d'un nouveau curarisant de synthèse, 336 HC, dans la technique de l'électrochoc sous curare. *Thérapie*; **5**, 3, 109-114, 1950.
180. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), CORTEGGIANI (E.), NICOLAS (F.). — Activité curarisante d'ammoniums quaternaires dérivés de nouvelles tétramines. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*; **84**, 2-3, 237-256, 1^{er} déc. 1950.
181. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), CORTEGGIANI (E.), NICOLAS (F.). — Le di-iodoéthylate de NN'-bis (pipéridyléthyl) pipérazine, 336 HC, nouveau curarisant de synthèse. *Thérapie*; **5**, 3, 129-132, 1950.
182. MAZZONI (P.), MARGHERI (L.). — Considérations sur l'emploi de nouvelles drogues curarisantes synthétiques. *Giorn. Ital. Anest.*; **18**, 2, 265-273, avril-juin 1950.
183. VALDONI (P.). — Observations d'ordre clinique sur l'emploi du curare de synthèse 362 IS. *Rend. Istit. Sup. Sanit.*; **12**, 1, 2, 3, 255-262, 1949.

CURARES DE SYNTHÈSE :

Chimie et Pharmacologie

PAR

Daniel BOVET et Pierre VIAUD

(Rome)

(Paris)

- I. — Introduction.
- II. — Constitution des Curares de synthèse.
- III. — Étude pharmacologique des Curares de synthèse — Action sur les muscles striés.
- IV. — Actions secondaires des Curares de synthèse.
- V. — Techniques d'essais des Curares de synthèse au laboratoire.
- VI. — Conclusions.

CHAPITRE I

Curare et substances curarisantes

HISTORIQUE

Les substances curarisantes représentent un groupe d'agents pharmacodynamiques dont les effets reproduisent ceux des différents types de curare et de leurs constituants actifs (d-tubocurarine, c-toxiférine, c-curarine (1)).

La signification précise du terme d'agent curarisant et l'extension donnée à ce groupe ont varié suivant les époques.

Réservée à l'origine aux substances susceptibles de produire chez le mammifère une intoxication dont les caractères seraient comparables à ceux que produisent les curares indiens (CRUM-BROWN (1), TILLIE (2)), la dénomination d'agent curarisant a été rapidement étendue à l'ensemble des produits susceptibles de provoquer un bloc de la transmission synaptique sur la préparation neuro-musculaire de la grenouille (BOEHM (3), TRENDLENBURG (4)).

C'est ainsi que SANTESSON (5) inclut dans le groupe des substances curarisantes des composés aussi différents que les bases à fonction ammonium quaternaires, la pyridine, la quinoléine, l'aconitine, la délfinine, la muscarine et la vératrine.

Une première tentative de classification a été tentée par LAPICQUE (6), qui a proposé de classer selon les modifications de l'excitabilité nerveuse et musculaire qu'ils provoquent, les produits qui bloquent la transmission neuro-musculaire.

La curarisation a été définie par LAPICQUE comme une rupture de l'isochronisme du nerf et du muscle, condition nécessaire de la transmission de l'excitation, et l'action des curares proprement dits a été définie par l'école française par leur commune propriété d'accroître la chronaxie musculaire.

A côté de ces substances proprement curarisantes, on a reconnu à la vératrine, la nicotine, l'acétylcholine et l'adrénaline la propriété de diminuer la chronaxie musculaire ; la strychnine d'une part, la solanine de l'autre, augmentent et diminuent respectivement la chronaxie nerveuse.

Bien qu'un ensemble de recherches chimiques et pharmacologiques aient progressivement mis en évidence l'homogénéité du groupe constitué par les curares naturels et les dérivés à fonction ammonium quaternaire (TRENDELENBURG (4), ING (7) CLARK et RAVENTOS (8), etc.), le point de vue des électro-physiologistes prévalait et l'usage demeura pendant de nombreuses années, de désigner par les expressions de curarisation et d'action curarisante l'interruption du passage de l'influx nerveux sur la préparation neuro-musculaire, quel qu'en soit le mécanisme et quelle que soit la concentration de l'agent mis en présence de la préparation sciatique-gastrocnémien de grenouille.

CONCEPTIONS ACTUELLES.

L'introduction des curares en anesthésie et les recherches qui furent alors entreprises en vue de réaliser des dérivés de synthèse doués de propriétés analogues, devaient aboutir, comme il était à prévoir, à une révision de nos conceptions dans ce domaine.

La première conséquence fut de mettre en relief l'appartenance des produits curarisants au groupe des substances cholinergiques.

Le rôle de l'acétylcholine dans la transmission neuro-musculaire au niveau de la fibre striée fut mis en lumière principalement par DALE et son école, qui indiquèrent la possibilité d'étendre aux muscles volontaires la conception des médiateurs chimiques de LOEWI, jusqu'alors cantonnés au seul domaine des viscères innervés par le système nerveux autonome.

Dès lors, les expériences antérieures concernant l'antagonisme qui oppose le curare à la nicotine (LANGLEY, 1905, 9) et à l'acétylcholine (RIESSER, 1925, 10) recevaient leur pleine signification. « L'action du curare s'explique par le fait qu'il

rend les récepteurs insensibles à l'action de l'acétylcholine » (DALE, FELDBERG et VOGT, 1936, 11) ; un parallèle étroit pouvait être tracé entre l'atropine qui paralyse les effets de l'acétylcholine sur les muscles lisses et le curare qui antagonise son action sur le muscle strié.

Nous avons récemment indiqué (BOVET et BOVET-NITTI, 1948, 12) comment tenant compte de ces recherches purement physiologiques, il convenait de donner au groupe tout entier une définition basée non plus sur le bloc de la conduction synaptique de l'influx, mais sur l'antagonisme pharmacodynamique qu'elles manifestent vis-à-vis de l'acétylcholine au niveau du muscle strié.

Au point de vue strictement pharmacologique nous avons proposé (1949, 13) de donner des substances curarisantes une définition basée sur trois groupes de propriétés.

1° Les curarisants sont des substances dont les effets paralysants sur la conduction neuro-musculaires s'accompagnent sur les muscles striés d'un *antagonisme compétitif à l'égard de l'acétylcholine*.

2° Les curarisants sont des substances qui manifestent *sur les mammifères* des propriétés analogues à celles de la d-tubocurarine.

3° Il est nécessaire à ces critères positifs de l'activité des substances curarisantes d'en ajouter un troisième également important : c'est celui que les pharmacologues ont l'habitude de définir comme la spécificité de l'action. *L'absence de réactions secondaires importantes* — centrales, en particulier, ou cardio-vasculaires — apparaîtra également comme l'une des conditions qui permettra de caractériser l'appartenance d'une substance au groupe des curares.

Les trois points de cette définition pharmacologique du groupe des curares sont également importants.

Sur la définition classique, basée sur le bloc de la conduction neuro-musculaire, la conception nouvelle a l'avantage de présenter une valeur explicative et de grouper un ensemble de substances, moins nombreux, mais beaucoup plus homogène ; on constatera que sont, en particulier, exclus du groupe des curares : les agents physiques, les décalcifiants, les ions métalliques, les toxines bactériennes (toxine botulique), les anticholinestérasiques et l'acétylcholine elle-même qui, avec les curares, constituent l'ensemble des « paralysants neuro-musculaires » (neuro-muscular blocking agents).

En ce qui concerne le deuxième point de la définition proposée, le désir de limiter aux seuls mammifères la définition d'un groupe d'agents pharmacologiques paraît également justifié et logique. Nous sommes personnellement convaincus que le fait de s'être pendant tant d'années consacré à une expérimentation trop souvent limitée aux seuls batraciens, constitue une des raisons susceptibles d'expliquer la lenteur des progrès réalisés dans ce domaine pendant le premier tiers du XX^e siècle. Considéré chez la grenouille, le groupe des substances curarisantes,

comme du reste celui des poisons muscariniques ou de sympathomimétiques, revêt une physionomie et une extension très différentes de celles qu'il revêt chez les mammifères. On aura l'occasion de revenir sur les différences que manifestent les mammifères et les oiseaux vis-à-vis de certains groupes de substances curarisantes (iodure de décaméthonium, succinylcholine).

Le troisième point, dont l'importance paraît indiscutable, est, parce qu'il présente un élément arbitraire, le plus difficile à définir.

Comment peut-on pratiquement apprécier l'action élective d'un curare et l'absence, toujours relative, des soi-disant effets secondaires ? Le critère le plus objectif et en même temps le plus simple que nous ayons trouvé pour apprécier de tels effets secondaires sur le système cardio-vasculaire et sur les centres, est celui qui consiste à administrer à un animal d'expérience en respiration contrôlée une quantité de la substance curarisante plusieurs fois supérieure à la dose normalement toxique.

Un vrai curare sera pratiquement toujours toléré par le lapin soumis à la respiration artificielle, à une dose dix fois supérieure à la dose normalement mortelle, et l'on pourra désigner par l'expression de « curares mineurs » les produits pour lesquels l'action sur la transmission neuro-musculaire ne représente que l'une des manifestations, parmi d'autres, de l'activité pharmacodynamique.

La question de l'électivité de l'action est étroitement liée à la possibilité d'une utilisation clinique ; on aura l'occasion d'y revenir à ce propos.

On peut à ce sujet citer également les conditions fixées par CHEYMOL et CORTEGGIANI (14) :

« Une substance reconnue capable d'entraîner un relâchement musculaire doit répondre à plusieurs conditions pour être classée dans le groupe des curarisants utilisables en thérapeutique humaine :

1° Agir sur la jonction neuro-musculaire à la façon des curares naturels ou de la d-tubocurarine ;

2° Avoir une marge thérapeutique suffisante entre les doses entraînant la relaxation musculaire (membre et abdomen) et la paralysie respiratoire (intercostaux et diaphragme) ;

3° L'arrêt cardiaque produit par des doses toxiques de ce produit doit être suffisamment éloigné de l'arrêt respiratoire pour permettre d'instituer la respiration artificielle en cas d'accident ;

4° Ne pas entraîner de réactions secondaires inopportunes trop marquées de la pression artérielle, actions histaminiques, etc. ».

DIVERSITÉ DES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES EXERCÉES PAR LES DIFFÉRENTS
CURARES DE SYNTHÈSE : PACHYCURARES ET LEPTOCURARES.

Les substances curarisantes qui font partie de ce groupe ainsi défini sont nombreuses ; on citera en particulier les constituants actifs des curares indiens, plusieurs alcaloïdes provenant des menispermacées (d-tubocurarine), des loganiacées et des érythrinées, les dérivés de synthèse partielle préparés à partir des alcaloïdes et les produits de synthèse parmi lesquels les dérivés bis-quinoléiniques, le flaxédil, le iodure de décāméthonium et le diiodure de succinylcholine.

Les propriétés pharmacodynamiques de ces deux dernières substances, iodure de décāméthonium et diiodure de succinylcholine, présentent en fait des caractères particuliers qui permettent de se demander si l'on est en droit de les classer dans le groupe même des substances curarisantes, ou si leur activité doit être considérée comme relevant d'un mécanisme d'action un peu différent.

Il résulte des observations de BROWN, PATON, DIAS et BURNS (15, 16) que, alors que la d-tubocurarine agit en bloquant l'action dépolarisante de l'acétylcholine, c'est au contraire une dépolarisation anormalement durable de la plaque motrice terminale que serait liée la paralysie de la transmission neuro-musculaire provoquée par le iodure de décāméthonium. PATON et ZAIMIS (17) définissent comme diamétralement opposés les mécanismes d'action des deux types de substances, proposant de réserver les expressions de curarisants à l'exclusion du iodure de décāméthonium aux substances du type d-tubocurarine. La même opinion a été récemment défendue par FELDBERG (18).

Nous reviendrons plus loin sur les différences de structure chimique qui correspondent à ces deux types d'activité. Il apparaît en définitive que le type de l'action curarisante ne dépend étroitement ni du caractère aliphatique ou aromatique de la molécule, ni de la présence ou de l'absence des substituants méthyl sur l'amine quaternaire, mais de l'ensemble de la structure de la molécule. C'est la raison pour laquelle nous proposons (19) de désigner par les expressions de *leptocurares* — en raison de la structure linéaire de la molécule et du faible poids moléculaire des groupes fixés sur l'amine quaternaire — les substances dont l'activité se rattache au iodure de décāméthonium et à la succinylcholine, et par le terme *pachycurares* les produits dont la molécule est relativement plus pesante et dont l'action se rapproche plus étroitement de la d-tubocurarine et du flaxédil.

Si nous considérons la succinylcholine et l'iodure de décāméthonium d'une part, et la d-tubocurarine et le flaxédil de l'autre, les différences les plus importantes portent sur les caractères suivants :

1° chez la grenouille, il a été observé (20) que la succinylcholine et l'iodure de décāméthonium provoquent une contracture du muscle droit abdominal analogue à la contraction acétylcholinique ou nicotinique, alors que, sur la même

préparation, la d-tubocurarine et le flaxédil se montrent au contraire antagonistes de l'acétylcholine ;

2° chez l'oiseau, la succinylcholine (21) et le iodure de décaméthonium (22) provoquent une réaction nicotinique (contractures, convulsions) : leur administration n'est pas suivie de la typique curarisation qui caractérise l'action de la d-tubocurarine et du flaxédil ;

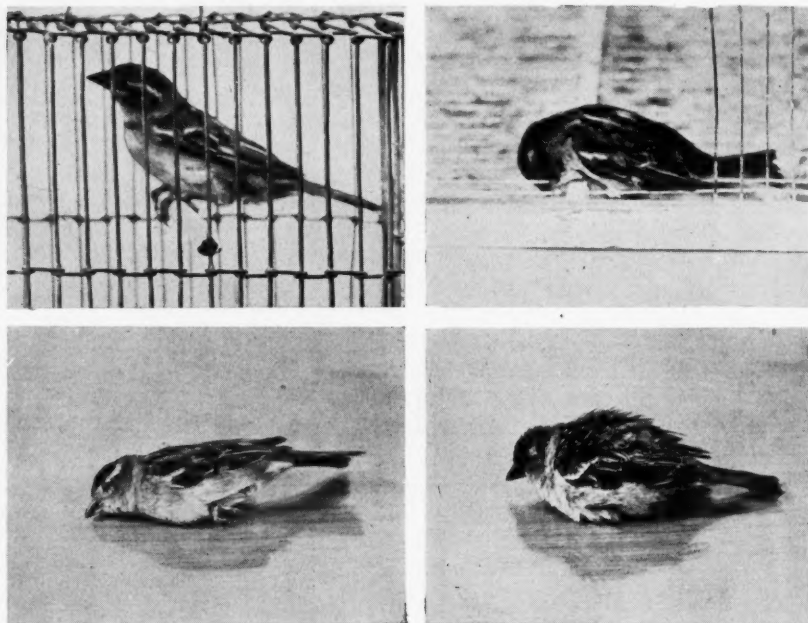


FIG. 1. — Action curarisante du flaxédil chez l'oiseau. — Effet de l'injection intra-veineuse d'une dose de 2 mg/kg. On peut facilement suivre les différentes phases de l'intoxication : inaptitude au vol, trouble de la locomotion, impossibilité de se maintenir sur un support, et relâchement musculaire complet

3° iodure de décaméthonium et succinylcholine diffèrent de la d-tubocurarine, comme l'ont montré BROWN, DIAS (15) et BURNS (16) par le fait qu'ils manifestent une action dépolarisante sur le muscle de mammifère ;

4° l'antagonisme que les substances curarisantes sont susceptibles d'exercer les unes vis-à-vis des autres est une propriété générale qui permet elle aussi de les diviser en deux groupes. Les observations de PATON et ZAIMIS (23) et CASTILLO

et de BEER (24) qui ont signalé que la d-tubocurarine s'opposait aux effets curarisants du iodure de décarnéthonium, et celles de UNNA, PELIKAN, MACFARLANE et SADOVE (25) qui ont décrit l'action du flaxédil vis-à-vis du iodure de décarnéthonium, ont été confirmées et étendues ; la d-tubocurarine et le flaxédil s'opposent l'un et l'autre aux effets curarisants de l'iodure de décarnéthonium et de la succinylcholine (19).

Une distinction absolue entre le mode d'action des deux types d'agents bloquant la jonction neuro-musculaire demande à notre avis de plus amples recherches. On soulignera en particulier l'étroite ressemblance que présentent le tableau de l'intoxication des mammifères et de l'homme à la suite de l'administration de l'un ou de l'autre type, la parenté chimique des deux groupes de substances et enfin le fait que les résultats de l'analyse physiologique sont susceptibles de varier d'une espèce à l'autre d'animal et chez la même espèce, selon le groupe de muscles considéré.

On peut à cet égard citer les observations qui concernent l'action des curares sur la préparation du muscle sartorius isolé du crapaud (19).

Il convient enfin de rapprocher des expériences concernant les contractures provoquées par l'iodure de décarnéthonium les observations de MCINTYRE (26),

TYPE	LEPTOCURARES DIODURE DE SUCCINYLCHOLINE IODURE DE DÉCARNÉTHONIUM	PACHYCURARES d-TUBOCURARINE FLAXÉDIL
Action sur les mammifères Action sur l'oiseau Action sur le muscle rectus abdominis de grenouille	Curarisation Contracture nicotinique Contracture du type acétylcholinique	Curarisation Curarisation Antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine

qui concernent les phénomènes de dépolarisation, les contractures et la fibrillation musculaires consécutives à l'injection de d-tubocurarine.

L'analogie des structures chimiques des substances appartenant à l'un et à l'autre groupe plaide également en faveur d'un commun mécanisme d'action.

CHAPITRE II

Constitution des curares de synthèse

CURARES NATURELS ET DÉRIVÉS DE SYNTHÈSE PARTIELLE.

Les alcaloïdes présentant des propriétés curarisantes proviennent de trois familles végétales : (26)

1° Les Ménispermacées, dont on isole un principe actif naturel : la d-tubocurarine.

2° Les Loganiacées, à partir desquelles il a été possible d'isoler plusieurs alcaloïdes hautement actifs (toxiférine-I, toxiférine-II) et dans lesquels il convient vraisemblablement de chercher également l'origine botanique des divers constituants des curares de calebasse indiens (C-curarine-I, C-toxiférine-II, etc.).

3° Enfin les Légumineuses-Érythrinées, à partir desquelles on a isolé l'érythroïdine.

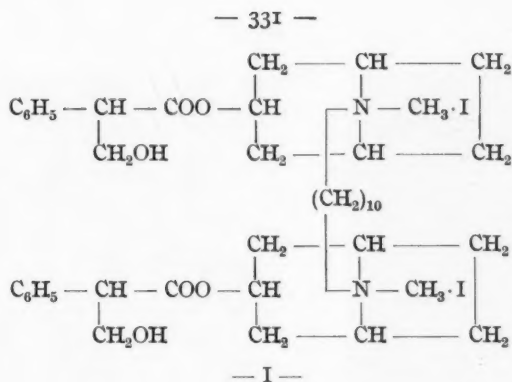
De nombreux constituants naturels ont d'autre part servi de point de départ à la synthèse partielle de dérivés actifs : la d-O-méthyltubocurarine (27, 28), iodure de N-méthylxyacanthine, iodure de N-méthyl-berbamine (27), iodure de l-N-méthylchondrodendrine, N-méthylbeberine (29), dihydro-érythroïdine (30, 31), iodométhylate et iodoéthylate de quinine (32), ont été préparés à partir des alcaloïdes naturels correspondants.

Les bromures de bis-strychninium (dibromure d'éthylène-bis-strychninium BS2 dibromure de triméthylène-bis-strychninium, BS3 et dibromure de pentaméthylène-bis-strychninium BS5 qui ont été étudiés par ING et BARLOW (1948, 33), se sont montrés peu actifs sur la préparation du diaphragme de rat ; ils inhibent la cholinestérase.

Les dérivés bis-atropinium méritent une particulière attention car ils sont hautement actifs ; il semble que seule la persistance de propriétés parasympholytiques très intenses ait empêché leur utilisation clinique.

Le diiodure de pentaméthylène-bis-atropinium a été décrit par KIMURA, UNNA et PFEIFFER (34).

KIMURA et UNNA (1950, 35) ont étudié le diiodure de décaméthylène-bis-atropinium :



la dose head-drop de ce produit est de 0,06 mg/kg. pour le lapin ; les dérivés décacatéylène manifestent une activité 5 fois supérieure à celle du dérivé pentacatéylène, 140 fois supérieure à celle du nitrométhylate d'atropine (homatropine) et environ double de celle de la tubocurarine.

NADOR, KUTTEL et KOVATSITS (36) ont décrit le dibromure de 1,4 - xylène-bisatropinium, dont l'activité curarisante, également élevée, est double de celle de la d-tubocurarine.

Les Indiens de l'Amazone ont-ils eux-mêmes réalisé des curares par synthèse partielle ? Dans quelle mesure la préparation qu'ils font subir aux lianes augmente-t-elle ou confère-t-elle une toxicité à des ingrédients par eux-mêmes peu toxiques ?

Les observations de BIOCCHA (37) rendent probable le fait qu'une méthylation des alcaloïdes tertiaires dont les amines deviendraient quaternaires et dont les fonctions phénoliques seraient méthoxylées pourrait avoir lieu pendant la préparation du curare ; la synthèse chimique nous permet aujourd'hui de penser que le bilan d'une telle opération se traduirait par une forte augmentation de la toxicité. Une conception analogue a été récemment défendue au Brésil par PECKOET (38).

CURARES DE SYNTHÈSE : IMPORTANCE DE LA FONCTION AMMONIUM QUATERNAIRE.

Par l'expression de « curare de synthèse » on désigne des agents curarisants dont la structure ne présente le plus souvent que de lointains rapports avec les alcaloïdes naturels et dont l'action curarisante répondant à la définition qui en a été donnée dans le paragraphe précédent, est suffisamment élective pour retenir l'attention du médecin.

Les premières recherches dans cette voie sont dues à CRUM-BROWN et FRASER (1) qui en 1869 déjà, envisageaient la possibilité d'utiliser en thérapeutique

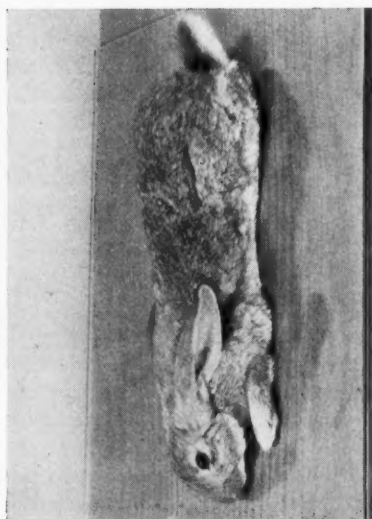
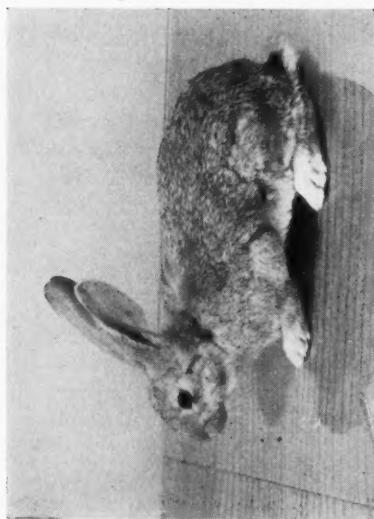
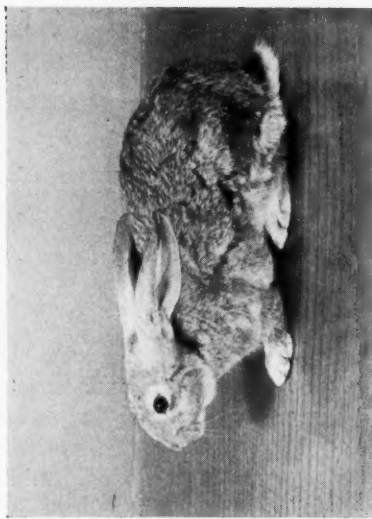
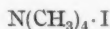


FIG. 2. — Head-Drop Method. — Pour réaliser un dosage biologique des préparations de curares, HOLADAY a proposé d'utiliser le changement de posture du lapin soumis à l'effet de doses minimes de principe actif. La diminution du tonus des muscles de la nuque se traduit par une chute de la tête qui vient reposer sur le sol.

les dérivés quaternaires d'alcaloïdes (sulfate de méthylstrychnine, sulfate de méthylbrucine) qu'ils avaient préparés par synthèse partielle et auxquels ils avaient reconnu certaines propriétés analogues à celles des curares indiens.

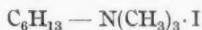
Les propriétés curarisantes des dérivés à fonction ammonium quaternaires firent l'objet de nombreuses recherches, parmi lesquelles il convient de citer celles que RABUTEAU en 1873 et BRUNTON et CASH en 1884 déjà consacrèrent à l'action curarisante de l'iodure de tétraméthylammonium.



— II —

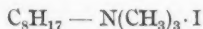
La question des rapports entre structure et activité curarisante des amines quaternaires fut reprise systématiquement par BOEHM (1908-10, 3), MARSHALL (1915), KULZ (1923-24), ING et WRIGHT (1932, 7), CLARK et RAVENTOS (1937-8, 39).

La tentative réalisée par WEST (1935, 40) de mettre à profit l'action curarisante de l'iodure de triméthylhexylammonium chez l'homme, aboutit à un échec



— III —

car l'action curarisante n'était pas suffisamment élective ; il en alla de même lorsque BURMAN (1939, 41) tenta d'utiliser l'iodure de triméthyl octyl ammonium en clinique.



— IV —

C'est plus récemment seulement que les recherches de BENNETT (1941, 42), GRIFFITH et JOHNSON (1942, 43), CULLEN (1943, 44) aux États-Unis, attirèrent à nouveau l'attention des chercheurs sur l'intérêt que pouvaient présenter des préparations de curare chimiquement pures.

La première synthèse d'un dérivé dont l'activité fut réellement comparable à celle des produits naturels, fut réalisée en 1946 (45) sur le modèle de la molécule de la d-tubocurarine qui était et reste aujourd'hui encore le seul alcaloïde dont la structure soit entièrement connue.

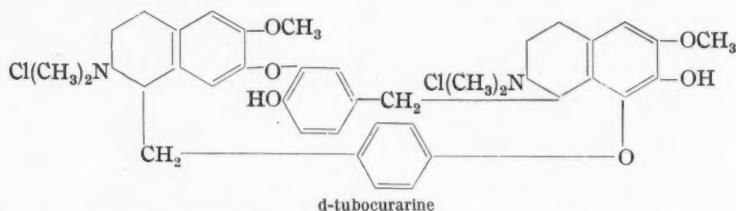
Malgré la multiplicité des séries chimiques auxquelles elles appartiennent, les molécules de la grande majorité des curares de synthèse aujourd'hui décrites ont conservé en communance le modèle naturel, le fait de posséder dans leur molécule plusieurs fonctions ammonium quaternaires.

Les produits actifs appartiennent par ailleurs à des séries chimiques très différentes que nous passerons en revue dans l'ordre suivant :

- a) dérivés hétérocycliques,
- b) dérivés aromatiques,
- c) dérivés de la série grasse.

DÉRIVÉS BIS-QUATERNAIRES DANS LES SÉRIES QUINOLÉINIQUES ET ISOQUINOLÉINIQUES.

La synthèse des dérivés curarisants quinoléiniques s'est inspirée du modèle de la d-tubocurarine (V), constituant de certains curares en tube et alcaloïde de

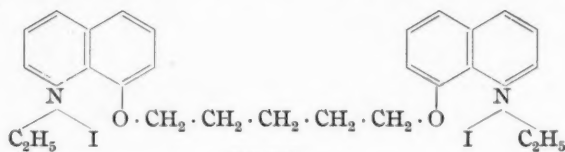


Dose curarisante (H.D.D.) (lapin, i. v.) : 0,15 mg/kg.

— V —

Chondodendrum tomentosum, dont la structure a été fixée par KING en 1935 (46).

Les premières recherches dans ce domaine sont celles de BOVET, COURVOISIER, DUCROT et HORCLOIS (45), qui ont en 1946 décrit l'activité du d-iodoéthylate de 8'-8''-diquinoleyloxy-1, 5 pentane (3381 R. P., VI), qui représente le premier dérivé de synthèse dont l'activité curarisante se manifeste sur les mammifères



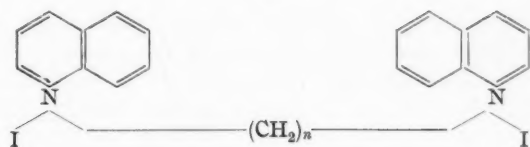
H.D.D. (lapin, i. v.) : 0,25 mg/kg.

— VI —

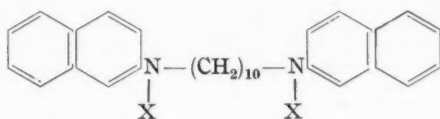
avec une électivité comparable à celle des alcaloïdes naturels.

Le 3381 R. P. fut également expérimenté avec succès en anesthésie.

Un certain nombre de dérivés voisins furent examinés (47), et en particulier le dibromure de pentaméthylène bis-quinoléinium qui ne montre au cours des essais réalisés sur la lapin qu'une activité curarisante médiocre (VII).

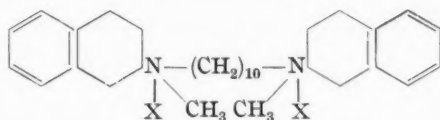


L'activité d'autres dérivés bis-quinoléiniques fut décrite par BARLOW et ING⁷(33) et par COLLIER et TAYLOR (48).



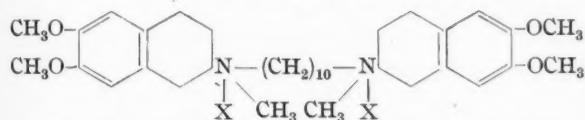
N. 7

H.D.D. > 4 mg/kg



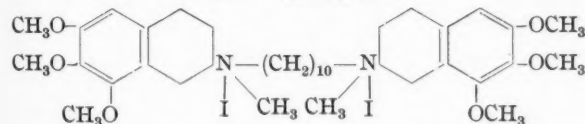
N. 8

H.D.D. 1,5



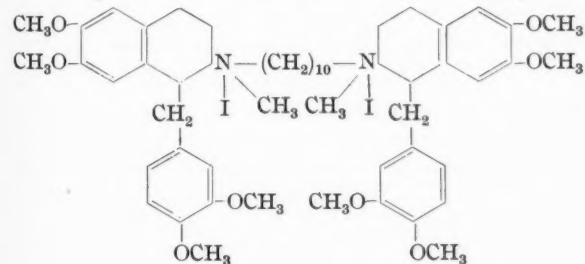
N. 14

H.D.D. 0,05



N. 15

H.D.D. 0,02



N. 20

H.D.D. 0,03

BARLOW et ING (1948, 33) étudièrent trois termes de la série quinoléinique : le dibromure de tétraméthylène-bis-quinoléinium (BQ3), le dibromure de pentaméthylène-bis-quinoléinium (BQ5) et le dibromure de décaméthylène-bis-quinoléinium (BQ10). Les trois produits firent preuve d'une activité curarisante modérée ; l'homologue supérieur présentant en outre une forte action anticholinestérasiq.

Les recherches de COLLIER et TAYLOR ont porté sur une série de composés quinoléiniques ou isoquinoléiniques substitués (VIII) (48).

Les deux composés les plus simples — le diiodure de décaméthylène-bis-quinoléinium et le dérivé isoquinoléinique correspondant — sont l'un et l'autre susceptibles de provoquer à fortes doses une paralysie de la souris et du lapin.

Les auteurs ont montré que, soit par réduction du noyau hétérocyclique, soit par l'introduction sur ce noyau de groupes méthoxylés en position 6 7 ou 8, il devenait possible d'accroître considérablement l'activité des produits de départ.

CRAIG (1948, 49) prenant également la molécule de la d-tubocurarine comme point de départ de ses recherches, a observé la relativement faible activité des benzylquinoléines dont la molécule ne contenait qu'un seul groupe ammonium quaternaire.

Les dérivés quaternaires des bis-benzyl-quinoléines substituées sont par contre susceptibles de présenter des activités curarisantes très prononcées.

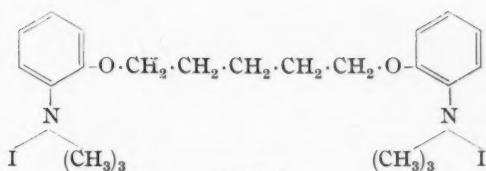
L'on doit à TAYLOR et COLLIER (50) la préparation et l'étude d'un dibromure de décaméthylène- α - ω -bis (1(3', 4'-diméthoxybenzyl)-6, 7-diméthoxy-1, 2, 3, 4-tétrahydroisoquinoléine, VIII, compound 20) qui représenterait un dérivé doublé de la laudanosine et qui a fait preuve d'une forte activité curarisante tout en étant dépourvu de propriétés histaminiques.

On citera ici également les synthèses par BOEKELHEIDE (51) de dérivés quinoléiniques dont certains se rattachent aux curarines, constituants des curares de Loganiacées.

DÉRIVÉS BIS-QUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DES AMINES AROMATIQUES.

Il a été reconnu dès 1947 qu'une activité curarisante analogue à celle que présentait le 3381 R. P. pouvait être observée dans des dérivés plus simples encore et dont la molécule ne comportait pas de noyau quinoléinique ou isoquinoléinique.

L'un des termes les plus intéressants de ce nouveau groupe est représenté par le d-iodométhylate de bis-(diméthylamino-2,2'-phénoxy)-1,5 pentane (3,565 R. P. 52). Très actif, ce produit se montre pour certaines espèces et sur certaines préparations aussi et plus fortement curarisant que la d-tubocurarine elle-même.



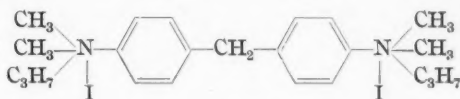
3565 R.P.

H.D.D. (lapin, i. v.) : 0,2 mg/kg.

— IX —

Contrairement aux dérivés précédents, le bromure de triméthylène-bis-phényldiméthylammonium (BDPM₃) et le bromure de pentaméthylène-bis-phényldiméthylammonium (BDPM₅) étudiés par BARLOW et ING (33) n'ont fait preuve que d'une faible action curarisante.

Une série de dérivés du diphenyl-méthane et du biphenyle ont été étudiés par NADOR (53), parmi lesquels le diidropropylate de N,N-N', N'-tétraméthyl-4,4'-diaminodiphénylméthane (N-38) a particulièrement retenu l'attention.



N — 38

Dose curarisante (chat, i. v.) : 0,2 mg/kg.

— X —

Ce produit a provoqué une paralysie du muscle du chat à la dose de 0,2 mg/kg. et l'action curarisante est particulièrement élective, bien que non antagonisée par la prostigmine.

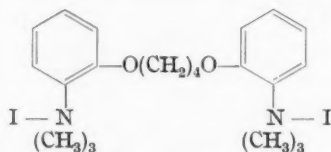
DÉRIVÉS BIS ET POLYQUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DES ÉTHERS ET ESTERS AROMATIQUES FLAXÉDIL.

L'hypothèse, conséquence de la théorie des médiateurs chimiques, selon laquelle l'action des curares pouvait en définitive être ramenée à un phénomène de compétition entre curare et acétylcholine au niveau de la plaque motrice, devait conduire à tenter la synthèse de substances curarisantes constituées par des éthers stables de la choline et des aminoalcools voisins.

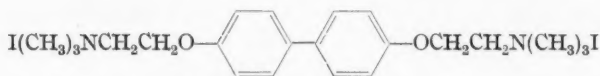
BOVET, DEPIERRE et DE LESTRANGE ont en 1947 (54, 55) examiné les propriétés d'un troisième groupe de curares de synthèse, les éthers que forment la choline et les aminoalcools homologues, avec les phénols et les polyphénols. Par une

curieuse coïncidence, on trouve dans certains d'entre eux (XI) les mêmes fonctions chimiques et les mêmes radicaux que dans les dérivés de l'aniline que les mêmes auteurs avaient précédemment étudiés.

Le triiodure de tri (2-triéthylammoniuméthoxy)-1, 2, 3-benzène, 2559 F., ou



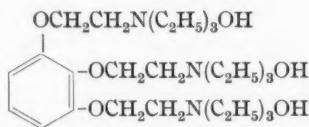
H.D.D. (lapin, i. v.) : 0,5 mg/kg.



H.D.D. (lapin, i. v.) : 2 mg/kg.

— XI —

Flaxédil (Sincurarine, Gallamine, XII) s'est démontré tant chez l'animal d'expérience qu'en clinique, particulièrement remarquable par l'absence d'effets secondaires et la constance de son activité.



2559 F. Flaxédil

H.D.D. (lapin, i. v.) : 0,5 mg/kg.

— XII —

C'est un produit très actif sur la grenouille qu'il immobilise à la dose de 10 mg/kg. ; chez le lapin la dose toxique est de 0,7 mg/kg. par voie intra-veineuse et de 2 à 3 mg/kg. par voie sous-cutanée, témoignant d'une activité environ 4 fois moins intense que celle de la d-tubocurarine. En injectant le produit à un lapin soumis à la respiration artificielle, on peut apprécier le caractère électif de l'effet que le produit exerce sur les muscles volontaires ; la paralysie totale dure 3 h. 30 après 7 mg., 6 heures après 35 mg. ; il faut injecter 350 mg/kg., c'est-à-dire environ 500 fois la dose mortelle, pour tuer dans un délai de quelques heures un lapin dont la ventilation pulmonaire est assurée par une pompe.

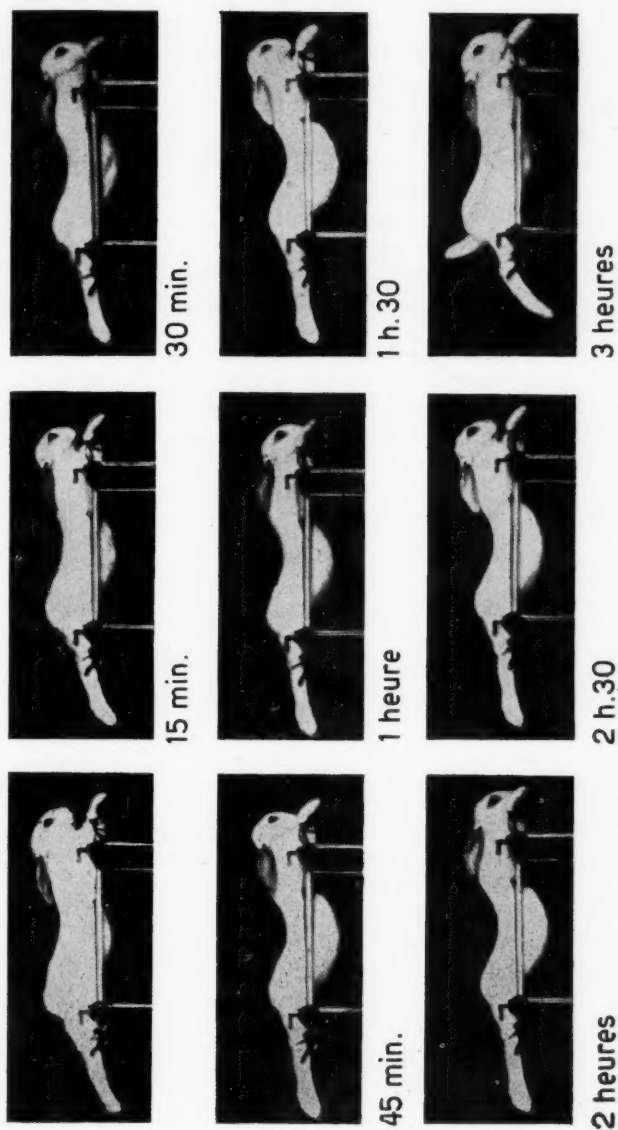


Fig. 3. — Relâchement de la musculature de la paroi abdominale sous l'effet du curare. Sur le lapin, le flaxétil administré à une dose qui n'affecte pas encore la respiration (2 mg/kg s. c.), provoque un relâchement de l'ensemble de la musculature. L'effet, visible après 15 minutes, est maximum au bout d'une heure et disparaît en 3 heures environ.

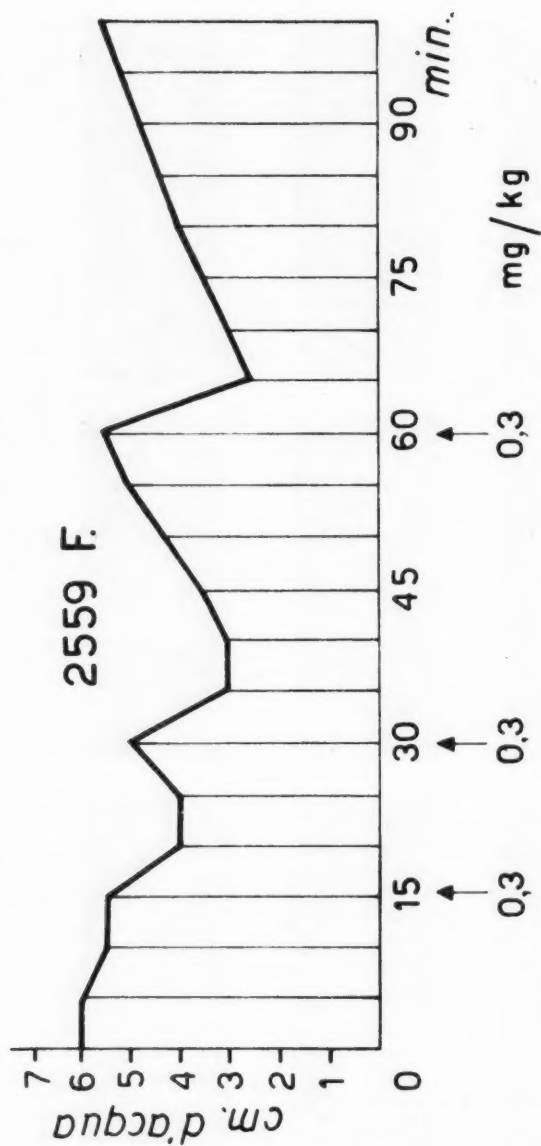
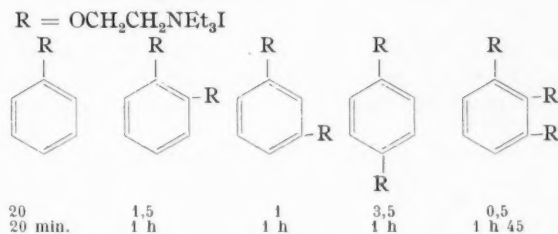


FIG. 4. — Relâchement de la musculature de la paroi abdominale sous l'effet du curare. Diagrammes obtenus sur le lapin à la suite d'injections successives de flaxétil (0,3 mg/kg i. v.). La diminution de la hauteur du tracé correspond à un abaissement du tonus de la musculature de la paroi.

Différents essais ont été réalisés chez le chien dont l'hématose était assurée par un courant continu d'oxygène amené au moyen d'une sonde au contact direct des bronches. Le fait le plus important réside dans le fait que l'injection brutale dans la circulation d'une dose de 2559 F., suffisante pour réaliser une curarisation de plusieurs heures, ne se traduit par aucune variation même minime du tracé tensionnel. A cet égard le produit de synthèse se trouve très supérieur aux curares naturels. On reconnaît aisément que la réponse du muscle gastrocnémien mis à nu à l'excitation électrique du nerf sciatique diminue, puis disparaît en même temps que s'établit la paralysie des muscles respiratoires. L'injection d'ésérine (1 à 2 mg/kg., intra-veineuse, au chien atropinisé), ou de prostigmine provoque un rapide retour de l'excitabilité musculaire. Ces résultats ont été confirmés et étendus par WIEN (56), WINTER (57), van der OSTENDE (58), BULBRING et DEPIERRE (59).

La comparaison du Flaxédil avec les esters correspondants des mono et des diphenols met clairement en évidence l'exaltation de l'action curarisante et la diminution progressive des effets nicotiniques qui accompagnent l'introduction dans la molécule des nouveaux groupes ammonium quaternaires.



H.D.D. (lapin, i. v.) : Durée de la curarisation (*) : mg/kg.

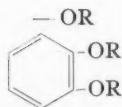
— XIII —

Dans les deux séries des éthers de la choline et de la triéthylcholine, les dérivés des triphénols sont plus actifs que les composés substitués correspondants.

On constate en outre que dans les éthers des polyphénols étudiés, les effets cardio-vasculaires se trouvent considérablement atténués (54).

Une série de dérivés N-substitués voisins du Flaxédil a été préparée par VIAUD et HORCLOIS et nous faisons figurer les résultats des essais qui ont été réalisés sur le lapin par COURVOISIER (60).

(*) La durée de la curarisation a été déterminée chez le lapin, soumis à la respiration artificielle, après injection d'une dose 10 fois supérieure à la dose toxique.



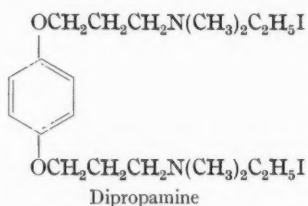
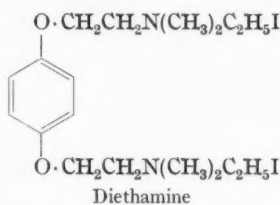
	H.D.D.	C.D.
3958 R. P. — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$	0,35	3,0
FLAXÉDIL — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$	0,5	0,7
3969 R. P. — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{I}$	0,5	0,6
3970 R. P. — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_9\text{I}$	0,4	> 0,7
3959 R. P. — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \text{ C}_5\text{H}_{10} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	0,3	0,5
3956 R. P. — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \text{ C}_5\text{H}_{10} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	0,35	0,6

— XIV —

Le dérivé triméthylammonium (3958 R. P.) est à peu près aussi actif que le Flaxédil lui-même.

D'autres dérivés, homologues du Flaxédil, dans la molécule desquels le groupe triéthylammonium a été remplacé par le groupe diéthylméthylammonium, éthyldiméthylammonium et triméthylammonium, ont été préparés et étudiés par RICKER et WESCOE (1951, 61).

WINTER et LEHMAN (57), d'une série d'éthers phénoliques, ont particulièrement retenu le diiodoéthylate de p-di-(β-diméthylaminoéthoxy)-benzène (diéthamine) et le diiodoéthylate de p-di-(γ-diméthylaminopropoxy)-benzène (dipropamine).



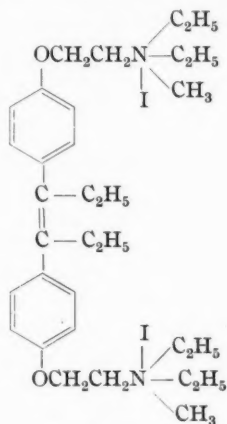
— XV —

Les deux produits paralysent le muscle gastrocnémien excité par la voie indirecte ; leur action diffère cependant de la curarisation qui suit l'administration de d-tubocurarine ou de flaxédil par le fait qu'elle s'établit plus progressivement ; qu'elle n'est que lentement réversible et qu'elle n'est ni prévenue ni corrigée par l'administration d'ésérine.

L'homologue inférieur de la dipropamine, le diiodométhylate de p-di-diméthylaminopropoxybenzène avait déjà été préparé par WALKER (1950, 62) qui avait indiqué pour le produit une D. H. D. de 0,47 mg/kg.

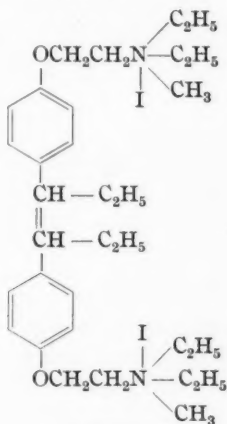
Deux dérivés du diéthylidiphénylthane et du diéthylstilbène préparés par CAVALLINI et MASSARANI (1950, 63) ont été comparés au dérivé correspondant du 4-4'-dioxybiphényle.

Le diiodométhylate de 4-4'-diéthylaminoéthoxy- α - β -diéthylidiphénylthane (I) et le iodométhylate de diéthylaminoéthoxy- α - β -diéthylidiphénylthane (II) se sont l'un et l'autre montrés actifs à la dose de 0,04-0,05 mg/kg. ; l'effet apparaît tardivement et la curarisation obtenue est très durable.



542 mg.

H.D.D. 0,04 mg/kg



547 mg

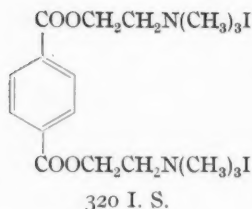
H.D.D. 0,05 mg/kg

— XVI —

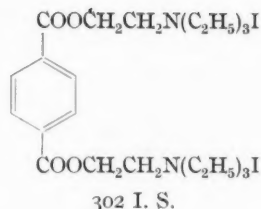
Les mêmes auteurs ont par la suite (1951, 64) mis en évidence l'intense activité curarisante des diiodométhylate de bis (diéthyléthylaminoéthyle)-dohydrofolliculine (Mg. 755) et diiodométhylate de bis (diéthylaminoéthyle) androsténediol (Mg. 749). La dose head-drop pour le lapin se trouve pour les deux produits voisine de 0,1 mg/kg. (i. v.).

L'étude des esters que forment la choline de l'hydrate de triéthyléthanolammonium avec l'acide benzoïque et avec les diacides et les triacides aromatiques a mis en évidence le fait que l'ester benzoïque de la choline (benzoylcholine), dont on connaissait déjà les propriétés muscariniques et nicotiniqes, exerce également un effet typiquement curarisant.

On a constaté que la toxicité augmentait dans les polyacides en même temps que s'atténuaient d'une manière générale les effets tensionnels d'origine muscarinique et nicotinique.



H.D.D. (lapin, i. v.) : 7 mg/kg.



3 mg/kg.

— XVII —

Le bis-iodométhylate de 1,4 bis (carboxy-β-diméthylaminoéthyl) benzol ou téréphtalylcholine (320 I. S.) et le bis-iodoéthylate de 1,4 bis (carboxy-β-diéthylaminoéthyl)benzol (302 I. S., XVII) représentent les deux dérivés dont l'activité sur la musculature squelettique est la plus marquée et la plus spécifique.

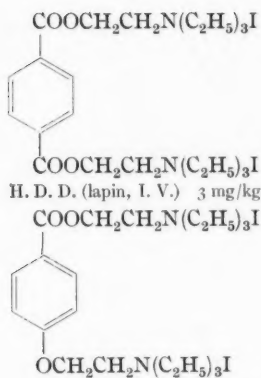
En ce qui concerne l'accroissement de l'activité curarisante des composés dont la molécule comporte plusieurs fonctions ammonium quaternaires, il est possible d'établir un parallèle entre les esters aromatiques et les dérivés déjà connus à fonction éthers phénoliques (FUSCO, PALAZZO, CHIAVARELLI et BOVET, 1948 ; BOVET, BOVET-NITTI, GUARINO et LONGO, 1949, 65).

DÉRIVÉS BISQUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DES AMINES ARYL-AROMATIQUES.

L'étude des dérivés arylaliphatiques a montré que le pont constitué par un atome d'oxygène présente dans la molécule des dérivés précédemment étudiés comme dans la molécule même de la d-tubocurarine, ne sont essentiels à l'activité curarisante.

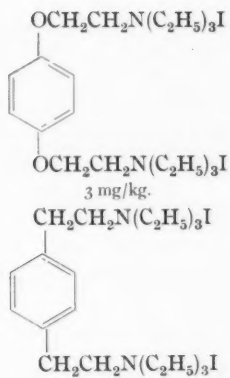
BOVET, BOVET-NITTI, GUARINO et LONGO (66) ont trouvé aux 4 dérivés suivants des activités curarisantes voisines sur le lapin ;

- 1^o di-iodoéthylate de 1,4-di(β-diéthylaminoéthoxy)-benzène,
- 2^o di-iodoéthylate de 1,4-di(carboxy-β-diéthyl-aminoéthyl)-benzène,
- 3^o di-iodoéthylate de 1-(β-diéthylaminoéthoxy)-4-(carboxy-β-diéthylaminoéthyl)-benzène,
- 4^o di-iodoéthylate de 1,4-di(β-diéthylaminoéthyl)-benzène.



H. D. D. (lapin, I. V.) 3 mg/kg.

H. D. D. (lapin, I. V.) 4 mg/kg.

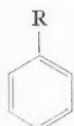
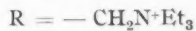


3 mg/kg.

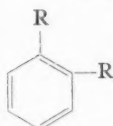
3 mg/kg.

— XVIII —

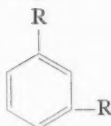
Plusieurs dérivés des xylènediamines et des bis(2-aminoéthyl)benzènes ont été préparés :



12 mg/kg.



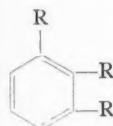
5



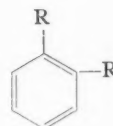
5



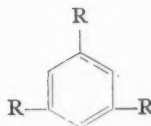
R 2,5



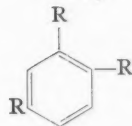
2,5 mg.



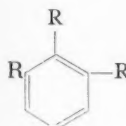
R 2,5



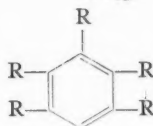
5



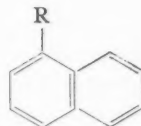
R 15



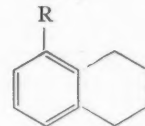
R 1,5 mg.



3



R 0,6



R 0,5

— XIX —

Dans ces dérivés, de même que dans l'importante série de produits étudiés par FUNKE, ENGELER, JACOB et DEPIERRE (67), on a retrouvé l'influence favorable de l'introduction dans la molécule d'une seconde fonction ammonium quaternaire. Ces derniers auteurs ont également montré :

1° que l'introduction sur le noyau d'un simple reste alcoylé peut déjà provoquer une intensification des propriétés curarisantes ;

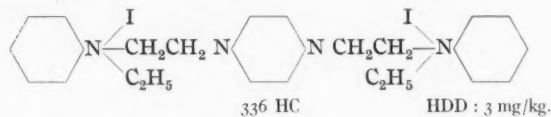
2° que la multiplication ultérieure des fonctions ammonium quaternaires n'aboutit pas nécessairement à un accroissement du pouvoir curarisant.

Un dérivé analogue préparé à partir du diphenyl présente une certaine action curarisante pour le lapin (D. H. D. 1,53 mg/kg. ; WALKER, 1950, 62).

DÉRIVÉS BISQUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DE LA PIPÉRAZINE.

HAZARD, CHEYMOL, CHABRIER, CORTEGGIANI et NICOLAS (1950, 68) ont étudié une série de tétramines dérivées de la piperazine dont plusieurs exercent une action curarisante sur le lapin.

Les termes les plus actifs de la série dont le diiodoéthylate de bis-piperidyléthyl)piperazine (336 H. C.) et le diodométhylate correspondant (334 H. C.) qui provoquent la réaction head-drop du lapin aux doses de 3 et 5 mg/kg.



— XX —

Le diiodoéthylate de bis (2-diéthylaminoéthyl) piperazine (313 H. C.) n'est actif qu'à la dose de 10 mg/kg.

L'activité relativement faible du produit est compensée par l'étendue de la marge qui sépare les doses provoquant l'atonie musculaire et les doses paralysant la respiration ou causant l'arrêt du cœur.

Aux doses curarisantes les effets cardio-vasculaires du 335 H. C. sont nuls ; la réaction secondaire la plus marquée est représentée par l'action anticholinestérasique du produit.

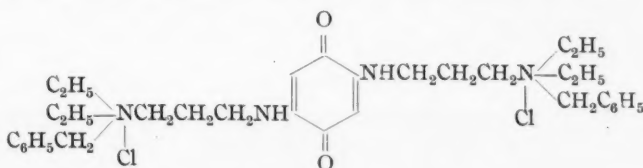
Le produit 336 H. C. a été expérimenté pour la prévention des accidents de l'électrochoc chez l'homme par DELAY et ses collaborateurs (1950, 69).

DÉRIVÉS MONO-QUATERNAIRES ET BI-QUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DES ALKYLAMINO-BENZO-QUINONES.

Il a été observé par CAVALLITO, SORIA et HOPPE (1950, 70) que les ammonium-alkylaminobenzo-quinones étaient susceptibles de manifester d'intenses propriétés curarisantes.

Dans le groupe des quinones biquaternaires l'activité curarisante varie entre la moitié et cinq fois l'activité de la d-tubocurarine.

L'observation que certaines quinones monoquaternaires présentent une activité égale à celle des dérivés biquaternaires est particulièrement instructive.



— XXI —

Le Mytolon (di-chlorobenzylate de 2,5 -bis-(3-diéthylaminopropylamino)-benzoquinone (WIN, 2747) représente l'un des termes les plus actifs de la série et a été l'objet d'expériences cliniques. Il n'est ni hypotenseur, ni nicotinique, et les essais sur le chien en respiration contrôlée ont démontré que la dose toxique était 1.500 fois supérieure à la dose susceptible de provoquer un bloc neuro-musculaire (71).

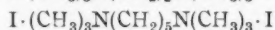
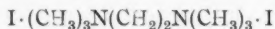
DÉRIVÉS BIQUATERNAIRES DANS LA SÉRIE ALIPHATIQUE — POLYMÉTHYLÈNES BIS-TRIMÉTHYLAMMONIUM — IODURE DE DÉCAMÉTHONIUM.

L'observation selon laquelle la présence de deux groupes ammonium quaternaires représente un facteur favorisant de l'activité curarisante, a reçu par l'étude des dérivés aliphatiques de nombreuses et particulièrement claires confirmations.

L'étude pharmacologique des dérivés ammonium substitués par 4 groupes alkyles avait clairement montré la coexistence de propriétés muscariniques, nicotiniques excitantes et paralysantes, atropiniques et centrales.

L'on doit à BRIEGEN (1886, 72) et à WILLSTATTER et HEUBNER (1901, 3) d'avoir les premiers attiré l'attention sur l'intérêt présenté par les bases dont la molécule comporte deux ammonium quaternaires; l'hydrate de tétraméthylène-bis-triméthylammonium à la dose de 60 mg., provoque chez le lapin une paralysie ty-

pique suivie d'un complet rétablissement. ACKERMANN (1912, 74) a également signalé que l'hydrate de l'éthylène-bis-triméthylammonium (XXII) agissait sur la grenouille à la dose de 200 mg/kg. par animal tandis que l'hydrate de penta-méthylène-bis-triméthylammonium (XXII) est curarisant à la dose de 10-20 mg.



— XXII —

La disparition des effets secondaires muscariniques et nicotiniques observés au cours de l'étude de ces premiers produits biquaternaires, constituait un fait au moins aussi remarquable que l'existence de propriétés curarisantes (TRENDELENBURG (4)).

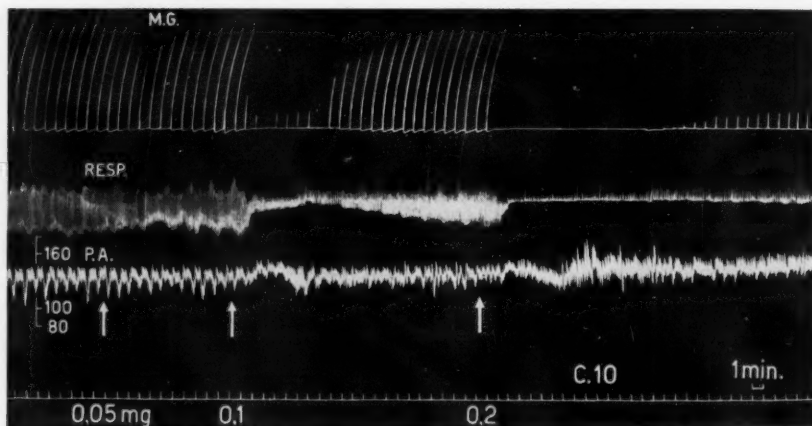


FIG. 5. — Action curarisante du iode de décathéonium sur le chien en narcose chloralosique. L'injection de petites doses de iode de décathéonium (C_{10}) provoque une dépression puis la paralysie de la transmission neuromusculaire au niveau du muscle gastrocnémien (MG) et de la musculature respiratoire (RESP).

Première ligne : Contraction du muscle gastrocnémien (MG) consécutive à l'excitation rythmique du nerf sciatique.

Seconde ligne : Enregistrement des mouvements respiratoires spontanés (RESP).

Troisième ligne : Pression artérielle (P. A.).

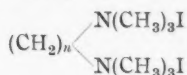
Quatrième ligne : Temps en minutes.

Doses en mg/kg Injections i. v.

Dans deux publications parues simultanément en 1948, BARLOW et ING (33), et PATON et ZAIMIS (23) ont mis en évidence l'intérêt considérable qui s'attache aux termes plus élevés de la série des sels de polyméthylène-bis-triméthylammonium.

Le iodure de décaméthonium (C_{10} , diiodure de décaméthylène-bis-triméthylammonium, XXIII) représente le terme le plus actif de la série. La dose paralysante en injection intraveineuse est représentée par 0,03 mg/kg. chez le chat, 0,1 mg. chez le lapin, et 0,2 mg. environ chez le chien.

L'activité des différents homologues a été résumée dans le tableau suivant qui montre la position privilégiée occupée par le iodure de décaméthonium XXIII).



— XXIII —

LAPIN			CHAT	
D. H. D.			Dose provoquant une paralysie (95 %) du muscle tibial (PATON et ZAIMIS) (1949)	
	D'après BARLOW et ING (1948)	D'après PATON et ZAIMIS (1949)		
C_2	$n = 2$	100		
C_3	3	40		
C_4	4	env. 160		
C_5	5	81	40	
C_6	(iodure de penta- méthonium) 6	42	40	
C_7	7	13,5	1,9	
C_8	8 0,80	0,91	0,16	
C_9	9 0,29	0,21	0,036	
C_{10}	10 0,078 (iodure de déca- méthonium)	0,15	0,03	
C_{11}	11 0,65	0,23	0,060	
C_{12}	12 0,78	0,52	0,1	
C_{13}	13 0,85			
	Tubocurarine $\text{N(CH}_3)_4\text{I}$	0,22	0,3	

Les autres produits de cette série le iodure de pentaméthonium (C_5) et le iodure de hexaméthonium (C_6), ont été retenus pour leurs propriétés ganglioplégiques et pour l'antagonisme qu'ils manifestent précisément vis-à-vis des effets curarisants du iodure de décaméthonium.

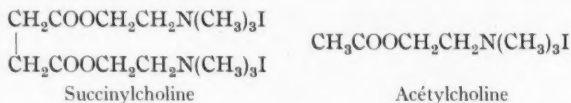
Plusieurs dérivés chimiquement voisins du iodure de décaméthonium ont été préparés. L'influence que joue le remplacement des groupes ammonium par des groupes sulfonium laisse subsister en partie les propriétés curarisantes (WALKER, 1950, 62).

$I(CH_3)_3N(CH_2)_{10}N(CH_3)_3I$	D. H. D.	0,10 — 0,12 mg/kg.
$I(CH_3)_3N(CH_2)_{10}S(CH_3)_2I$		0,35
$I(CH_3)_2S(CH_2)_{10}S(CH_3)_2I$		1,7

— XXIV —

DÉRIVÉS BIS-AMMONIUMQUATERNAIRES DANS LA SÉRIE DES ESTERS ALIPHATIQUES.
SUCCINYLCHOLINE.

L'activité curarisante que présentait la succinylcholine (diiodométhylate du succinate de bis-(diméthylaminoéthyle) ou 370 I. S.), dont la molécule représente en quelque sorte une acétylcholine doublée (XXV),



— XXV —

a été décrite pour la première fois en 1949 par BOVET, BOVET-NITTI, GUARINO, LONGO et MAROTTA (21, 75) pour la partie pharmacologique, et par FUSCO, CHIAVARELLI et PALAZZO (76) pour la partie chimique.

Il s'agit d'un produit très actif, dont la dose curarisante est de 0,2 mg/kg. pour le lapin et pour le chien, mais dont les effets sont généralement de particulièrement courte durée en raison de la facilité avec laquelle la molécule est hydrolysée par la cholinestérase (GLICK, 1941, 77) ; BOVET-NITTI, 1949, 78).

Deux autres auteurs, PHILLIPS (1949, 79) aux États-Unis et WALKER (1950, 62) en Angleterre, ont pu ultérieurement confirmer et étendre — au cours des recherches entreprises indépendamment — l'observation de l'action curarisante de la succinylcholine. Les résultats pharmacologiques des produits préparés par

PHILLIPS ont également fait l'objet d'une publication de CASTILLO et DE BEER (1950, 80).

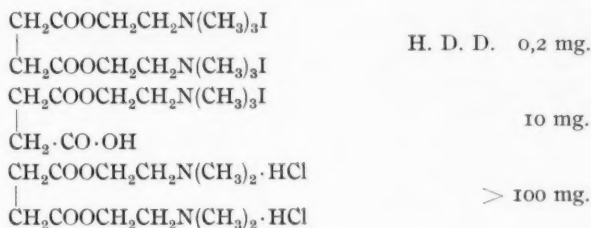
La succinylcholine ne manifeste plus les propriétés muscariniques de l'acétylcholine.

L'action curarisante intense de la succinylcholine avait, chose curieuse, complètement échappé à HUNT et TAVEAU (1910, 81), dont les investigations ont porté — selon les protocoles d'expériences qui figurent dans leurs publications — exclusivement sur des lapins endormis à l'urétane et au chloral et *préalablement curarisés*.

A côté de la succinylcholine, de nombreux dérivés ont été préparés.

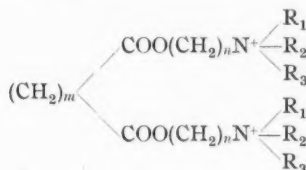
1° Si l'on étudie les rapports qui existent entre leur structure et leur activité pharmacologique, il apparaît clairement d'emblée que l'activité curarisante est liée, dans cette série connue dans les groupes dont il a été précédemment question, à la présence de deux fonctions ammonium quaternaires.

Il convient de noter en premier lieu que ni le monoester correspondant (iodométhylate du succinate de diméthylaminoéthanol), ni le dichlorohydrate du succinate de bis-diméthylaminoéthanol (XXVI), ne manifestent d'action curarisante.



— XXVI —

2° Dans la série des diesters d'aminoalcools de formule générale :



— XXVII —

il a été observé que l'activité curarisante se trouvait liée à la présence de deux

groupes ammonium quaternaires séparés par une chaîne linéaire d'environ 10 atomes de carbone ou oxygène et que le groupe méthyl représentait le substituant sur l'azote qui confère la plus grande activité à la molécule.

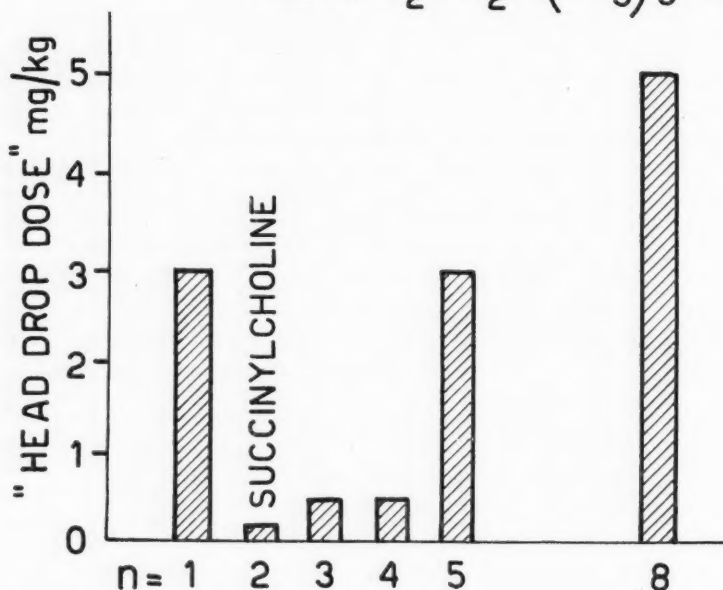
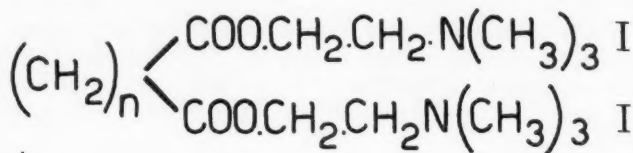


FIG. 6. — Action curarisante des esters de la choline et des acides bicarboxyliques aliphatiques à chaîne normale.

L'activité curarisante des différents composés a été déterminée chez le lapin et par voie intra-veineuse. L'activité est maxima pour la succinylcholine et décroît dans les homologues supérieurs de la même série.

— XXVIII —

La succinylcholine représente chez les mammifères celui des esters aliphatiques de la choline qui manifeste la plus intense activité curarisante.

Les diesters de l'acide malonique d'une part, et ceux des acides piméliques et sébaciques de l'autre, exercent une action moins intense et moins élective.

On observe en outre parmi les expériences qui portent sur le chien, que les propriétés nicotiques des produits de poids moléculaire élevé sont les plus marquées.

L'activité de l'adipylcholine a été retrouvée par GINZEL (1951, 82).

3° Les propriétés curarisantes des esters de trialkylétanolammonium diminuent rapidement, lorsqu'on remplace par d'autres radicaux les groupements CH_3 de la choline.

Le contraste entre les propriétés de l'iodoéthylate du succinate de diméthylaminoéthanol et celles de l'iodométhylate du succinate de diéthylaminoéthanol est particulièrement probant (XXIX).

$\text{CH}_2 - \text{COOR}$	$\text{R} = - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3\text{I}$	HDD : 0,2 (mg/kg)
$\text{CH}_2 - \text{COOR}$	$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{EtI}$	0,8
	$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMeEt}_2\text{I}$	2,0
	$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_3\text{I}$	12

— XXIX —

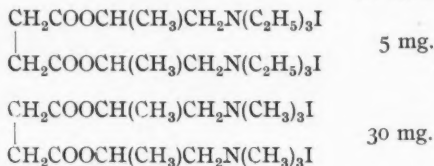
Les esters succiniques des trois homocholines isomères ont été préparés, l'ester de β -méthylcholine est totalement inactif alors que l'ester de la α -méthylcholine isomère manifeste une activité un peu plus faible seulement à celle de la succinylcholine elle-même (XXX) (83).

	$\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$	
	$\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$	
$\text{R} = - \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$		H. D. D. : 0,2
$- \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$		0,8
$- \text{OCHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$		100
$- \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$		2
$- \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$		

— XXX —

Il convient pourtant de noter à ce sujet que V'ANDERHAEGUE (1951, 84) a pourtant observé que l'action de l'ester succinique du iodure de -oxypropyl-triéthylammonium était notablement plus actif que le dérivé triméthylé correspondant.

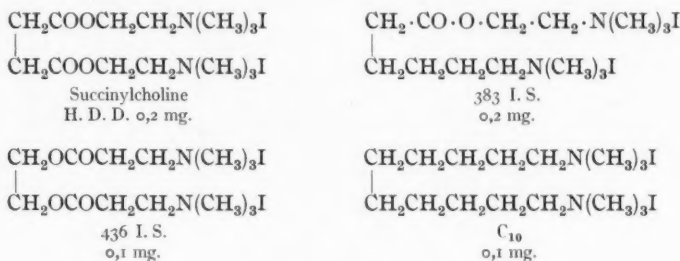
D. H. D.



— XXXI —

4° Les produits formés par l'estérification d'un aminoalcool et d'un aminoacide, se sont révélés des curares actifs chaque fois qu'une chaîne linéaire constituée d'un nombre convenable d'atomes sépareit les deux groupes triméthylammonium quaternaires.

Différents termes de la série des monoesters des aminoalcools (383 I. S.) et des diesters d'acides aminés (436 I. S.) sont particulièrement actifs (85).



— XXXII —

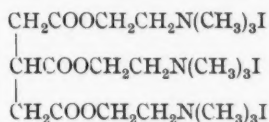
Aussi bien chez le lapin que chez le chien, le 436 I. S. est à la fois plus actif que la succinylcholine, la d-tubocurarine et l'iodure de décathonium (C₁₀). Il peut être considéré comme le plus efficace des produits de synthèse actuellement décrits.

5° Le fait que l'on a décrit dans la série aromatique plusieurs substances dont la molécule comporte trois ou plus de trois groupes ammonium quaternaires et qui manifestent à faibles doses une action curarisante prononcée, a incité à étu-

dier l'effet de l'introduction d'une troisième et d'une quatrième fonction ammonium quaternaire dans la molécule des substances curarisantes de la série aliphatique précédemment décrite.

Différents produits ont été préparés, qui se sont révélés peu ou pas curarisants, et dans tous les cas bien moins actifs que les dérivés correspondants dont la molécule comporte deux fonctions ammonium quaternaire seulement (86).

On signalera à ce sujet également les synthèses réalisées par CARVALHO (1950, 87), qui a préparé une série d'esters de l'acide tricarbalique, en particulier le triiodométhylate de tricarbalilate de diméthylaminoéthanol (composé IX, XXXIII).



— XXXIII —

6° Différents arguments permettent de penser que la fonction ester de la succinylcholine qui, comme nous l'avons rappelé, est commune à la succinylcholine et à l'acétylcholine, représente un élément positif de l'activité.

A cette conclusion conduira tout d'abord l'observation que malgré la fragilité de la molécule qui en diminue singulièrement la stabilité dans l'organisme, les dérivés aliphatiques à fonction esters sont susceptibles de faire preuve d'une activité parfois supérieure à celle du iodure de déc méthonium.

D'autres conclusions peuvent être tirées des différences d'activité que présentent entre elles divers types de molécules dans lesquelles la fonction ester de la succinylcholine a été remplacée par d'autres groupes.

Des exemples actuellement connus on peut tirer la conclusion que les produits actifs appartiennent précisément aux séries : éther, thioéther, uréthane, sont déjà connues pour avoir fourni des dérivés doués d'intense activité muscarinique.

L'introduction dans les molécules des fonctions cétone, amide, conduit au contraire à la synthèse des dérivés peu ou pas actifs dans tous les cas où elle a été étudiée.

CHAPITRE III

Étude pharmacologique des curares de synthèse — Action sur les muscles striés

La question du mécanisme de l'action des curares a été succinctement évoquée au début de ce rapport, dans la définition que nous avons tenté de donner de ce groupe d'agents pharmacologiques. Ce serait sortir du cadre qui nous a été assigné de revenir plus longuement sur ce point, au sujet duquel nous nous bornons à renvoyer aux revues d'ensemble qu'ont publiées récemment KUFFLER (1948, 88), HUNT et KUFFLER (1950, 89), FESSARD et POSTMAK (1950, 90) et FELDBERG (1951, 91).

Au point de vue pharmacologique l'introduction des curares en clinique et le développement des études sur les curares de synthèse ont posé un certain nombre de problèmes que nous passerons rapidement en revue. Il s'agit le plus souvent encore d'un simple ensemble d'observations dont nous sommes encore incapables de donner une interprétation théorique. Ils concernent :

- a) La différence de sensibilité au curare des différentes espèces.
- b) La différence de sensibilité au curare des différents groupes de muscles dans la même espèce.
- c) La succession des stades au cours de l'action des curares sur le muscle strié.
- d) L'action des décurarisants et les antagonismes des curares entre eux.

DIFFÉRENCES DE SUSCEPTIBILITÉS AUX CURARES DES DIFFÉRENTES ESPÈCES D'ANIMAUX DE LABORATOIRE.

Le choix de l'animal d'expérience constitue au cours des essais sur les curares un problème particulièrement important, étant donnée la grande variation de sensibilité que présentent les différentes espèces de mammifères.

Les différents curares se comportent à cet égard très différemment. Des exemples de ce fait ont été réunis par BARLOW et ING (1948, 33) qui ont eux-mêmes noté que, contrairement à la d-tubocurarine, le iodure de décaméthonium était relativement beaucoup plus actif pour le rat que pour le lapin.

Suivant PATON et ZAIMIS (1949, 23), l'ordre de sensibilité des différentes espèces différerait également selon le type de curare auquel l'on s'adresse. Il serait par exemple dans le cas de la d-tubocurarine :

rat > souris > lapin > chat

et dans le cas du iodure de dècaméthonium :

chat > lapin > souris > rat.

L'ordre d'activité est encore différent pour le flaxédil de ce qu'il est pour les deux autres produits :

lapin > chat > souris > rat

(COLLIER, 1951, 92) ; il ne semble pas que les différences de réactivité des différentes espèces puissent être rattachées au type de l'action curarisante : pachycurare ou leptocurare.

UNNA et ses collaborateurs (93) ont comparé systématiquement les résultats obtenus chez l'animal et chez l'homme. Quoique la correspondance ne soit pas parfaite — et elle ne saurait l'être — on peut dire que le parallélisme selon les doses actives chez le lapin et chez l'homme est suffisant pour justifier l'utilisation de cette espèce lorsqu'il s'agit d'une première classification de produits nouveaux ; la concordance, avec les résultats cliniques, des expériences réalisées sur le chien nous paraît personnellement notablement meilleure.

DIFFÉRENCE DE SENSIBILITÉ AU CURARE DES DIFFÉRENTS GROUPES DE MUSCLES DANS UNE ESPÈCE.

Les premières observations concernant l'action du curare sur les mammifères, ont déjà mis en évidence que la paralysie curarique n'atteignait pas simultanément des différents groupes de muscles.

Claude BERNARD (94) avait déjà souligné le fait que les muscles diaphragmatiques sont les derniers paralysés, en sorte que l'on parvient, par l'application de doses progressivement curarisantes, à réaliser par le curare une paralysie complète des muscles courts — oreilles, nuque, phalange — puis des extrémités, sans qu'il devienne nécessaire de recourir à la respiration artificielle.

LAPICQUE (1929, 95), comparant les effets des curares sur les muscles de différentes espèces zoologiques, a montré qu'il existait une sorte de gradient fonctionnel, qui va du muscle lisse au muscle blanc, les muscles rouges occupant une position intermédiaire.

La différence de l'action des curares sur les musculatures thoracique et diaphragmatique a été enregistrée graphiquement par CHIO (1912, 96).

Plus récemment ORREGO et LUCO (1948, 97) ont comparé chez le chat l'effet du curare sur les muscles rouges lents (soleus) et blancs rapides (tibial antérieur) ; ils ont noté que l'effet du curare (intocostrine, d-tubocurarine) s'exerçait d'une façon plus marquée sur les muscles blancs que sur les muscles rouges, moins rapides.

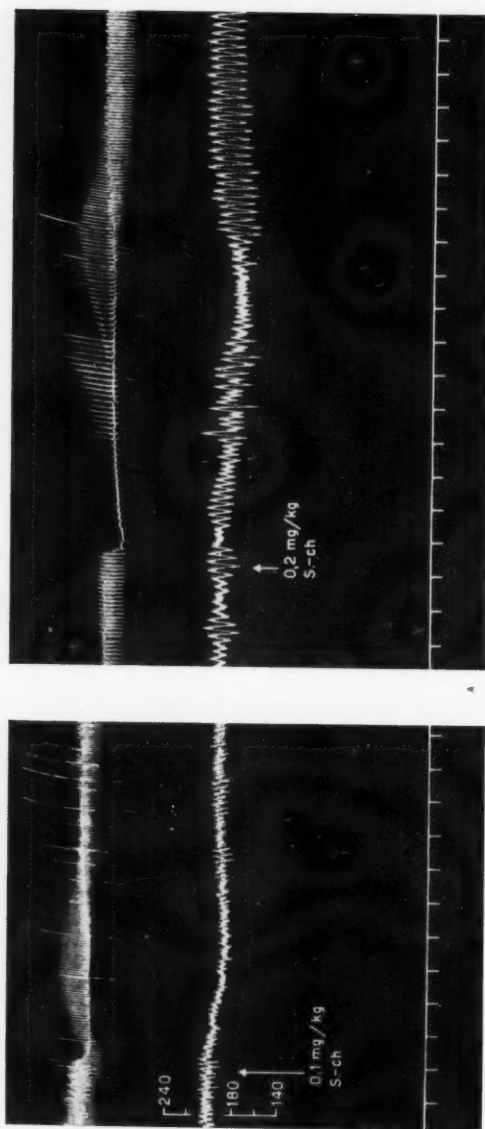


Fig. 7. — Action de la succinylcholine sur la respiration.

Le type de la respiration change sous l'influence du curare, et de thoracique devient abdominale. Le tracé est obtenu, sur un chien chloralosé, en appliquant un pneumographe sensible directement sur la paroi abdominale, quelques centimètres en dessous de l'apophyse xyphoïde. Dans la respiration thoracique, une légère dépression de la paroi abdominale correspond à l'inspiration, qui s'inscrit de la sorte en dessous de la ligne de repos ; dans la respiration abdominale au contraire, le tracé s'élève au-dessus de la ligne de repos à chacun des mouvements du diaphragme.

Première ligne : Enregistrement de la respiration.

Deuxième ligne : Pression artérielle.

Troisième ligne : Temps en minutes.

Doses en mg/kg. Injections i. v.

Les seules observations contraires ont été apportées par PATON et ZAIMIS (1951, 98) qui distinguent deux types de curares, dont les uns agissent d'une façon prépondérante sur les muscles rouges (d-tubocurarine), et les autres plus intensément sur les muscles blancs (iodure de décaméthonium).

Il paraît difficile de tirer pour le moment de ce fait des conclusions sinon pour confirmer le fait d'observation courante que le relâchement des muscles volontaires précède généralement la paralysie du diaphragme et que, quel que soit le type de curare utilisé, le type de la respiration change au cours des premiers stades de la curarisation et de thoracique devient abdominale.

STADES SUCCESSIFS DE L'ACTIVITÉ DES CURARES SUR LES MUSCLES STRIÉS.

Le bloc de la conduction neuro-musculaire dont nous avons vu précédemment qu'il a pendant de nombreuses années servi à définir l'action des curares, ne constitue pas le seul effet qu'ils exercent sur le muscle.

On peut schématiquement indiquer que l'action du curare sur le muscle s'établit progressivement en passant par trois stades dont l'importance a été à bon droit soulignée par LAPICQUE (1947, 99).

- 1° l'atonie curarique, décrite par BREMER ;
- 2° la paralysie de VULPIAN ;
- 3° et le bloc neuro-musculaire ou paralysie de Claude BERNARD.

1° L'atonie curarique paraît avoir été pour la première fois clairement observée par BREMER, TITECA et van der MEIZEN (1926, 100).

« Chez l'animal ayant reçu une très petite dose de curare, flaxidité totale contrastant avec la vivacité et la vigueur de ses réflexes, la régularité de sa respiration et sa capacité de mouvement volontaire. »

La suppression du tonus statural représente l'un des symptômes les plus précoces de la curarisation.

Les mêmes expérimentations ont mis en évidence la suppression par le curare de la rigidité de décérabration, consécutive à la section de l'axe nerveux entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs.

OZORIO de ALMEIDA (1934, 101) a obtenu le même résultat sur le test constitué par le lapin spinal auquel on a arraché la peau d'un membre postérieur.

2° L'on doit d'autre part à VULPIAN l'observation du fait que, dans la période initiale de la curarisation et lorsque les mouvements volontaires et réflexes sont déjà devenus impossibles, l'excitation électrique des nerfs demeure néanmoins efficace et continue de provoquer des secousses musculaires.

« J'ai signalé, écrit VULPIAN lui-même, que le curare peut tuer les mammifères sans abolir l'action de leurs nerfs moteurs sur les muscles. » (102).

Il faut noter que ni l'un ni l'autre de ces premiers stades, dont l'importance est prépondérante en clinique, n'a reçu jusqu'ici d'interprétation physiologique définitive.

Différents auteurs (VULPIAN, WEST, **40**, etc.) ont attribué les phénomènes d'atonie ou de paralysie au fait que les préparations indiennes pouvaient contenir un mélange de substances, ou à une action que le curare lui-même pouvait exercer sur les centres ; aucune de ces explications n'est plus actuellement valable.

BREMER (1935, **103**) a proposé de l'atonie une explication qui repose sur l'analogie des tracés observés avec ceux qui apparaissent au cours du phénomène d'inhibition de WEDENSKY ; ses expériences ont été reprises, avec des alcaloïdes purs, également par BRAZIL (1949, **104**) chez le rat.

Il peut être utile de mettre en rapport les divers stades de l'action curarique qui paraissent une propriété très générale des substances de ce groupe, soit avec l'hypothèse de la dualité des points de fixation des curares sur le muscle (JARCHO, BERMAN, EYRAGUIRRE et LILIENTHAL (1951, **105**) ; soit avec la dualité des fibres nerveuses qui innervent les muscles striés.

AGENTS DÉCURARISANTS ET ANTAGONISME DES CURARES ENTRE EUX.

Les recherches récentes sur les curares, et plus particulièrement les recherches sur les curares de synthèse, ont considérablement enrichi un autre chapitre encore de la pharmacologie des muscles volontaires : celui qui traite des substances décurarisantes qui exercent au niveau du muscle lui-même un effet antagoniste de celui des substances curarisantes.

On sait actuellement qu'il existe au moins trois groupes d'agents décurarisants, et que ceux-ci exercent leur action à des degrés très divers vis-à-vis des différents curares.

L'ésérine et les dérivés ésériniques représentent, chez les mammifères, les antagonistes les plus efficaces de l'intoxication curarique. Le phénomène découvert par PAL en 1900 (**106**) a été analysé avec grand soin l'année suivante par ROTH-BERGER (**107**) qui a constaté qu'il s'agit d'un antagonisme vrai et réciproque, s'exerçant sur la transmission neuro-musculaire, le curare se montrant susceptible de protéger l'animal contre les effets exercés par l'ésérine au niveau des muscles striés.

L'animal — chat, lapin ou chien — paralysé par le curare, peut retrouver facilement toute sa motilité à la suite de l'injection d'ésérine.

Les doses utiles d'ésérine sont, chez le chat et le chien, de 0,0005-0,0002 g/kg. environ.

KOPPANYI et VIVINO (**108**) ont apporté des données quantitatives sur la protection apportée par l'ésérine et par la prostigmine au cours de l'intoxication du lapin par la d-tubocurarine.

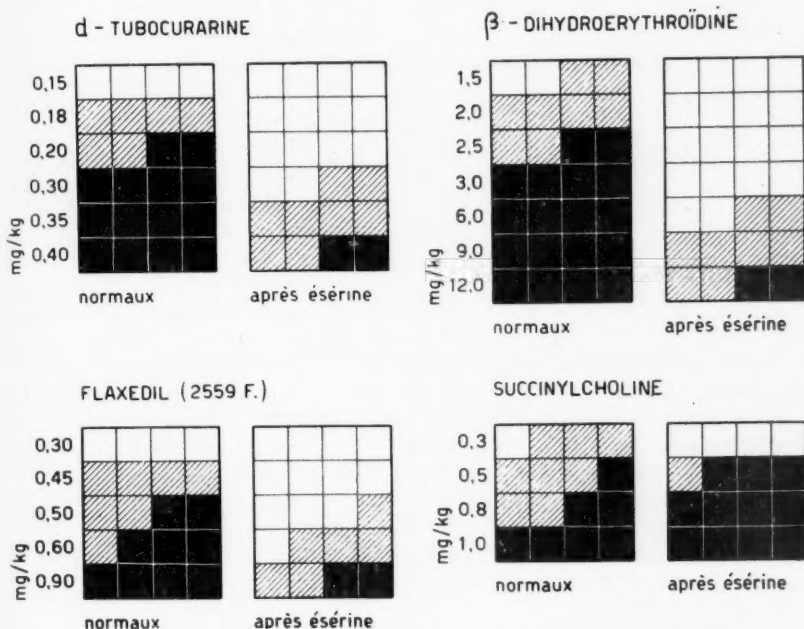


FIG. 8. — Effet de l'éserine sur l'action de différents curares.

Chaque carré correspond à un essai fait sur un lapin différent. Chaque dose de chacun des produits est injectée à un groupe de quatre animaux ; les chiffres qui figurent à gauche des schémas représentant la dose de curare injectée, en mg/kg, par voie intra-veineuse.

Aux réactions des lapins normaux, on a comparé les actions des lapins préalablement traités par l'éserine (0,1 mg/kg de salicylate d'éserine, i. v., 10 minutes avant l'injection de curare).

Il apparaît clairement que les animaux éserinés sont moins sensibles à l'action de la d-tubocurarine, de la b-dihydro-érythroïdine et du flaxédil que les animaux normaux. La toxicité de la succinylcholine est au contraire accrue.

Carrés blancs : Aucune action.

Carrés gris : Head-Drop.

Carrés noirs : Mort.

ACTION PROTECTRICE DE L'ÉSÉRINE ET DE LA PROSTIGMINE DANS L'INTOXICATION

CHASE, SCHMIDT et BHATTACHARYA (1947, 109) et EVERETT (1948, 110) ont apporté des résultats concordants.

L'antagonisme entre curare et éserine apparaît nettement sur la préparation neuro-musculaire de la grenouille (COWAN, 1938, 111) et du chat (BRISCOE, 1938,

112) et sur la préparation nerf phrénique-diaphragmé du rat (BULBRING et CHOU, 1947, 113).

INTOCOSTRINE i. v. (unités)	ÉSÉRINE i. v. mg/kg.	PROSTIGMINE i. v. mg/kg.	
1,5	—	—	Mort (10 minutes).
2	—	—	Mort (5 minutes).
1,5	0,1	—	Aucune curarisation ; survie.
2	0,1	—	Mort (15 minutes).
1,5	—	0,05	Aucune curarisation ; survie.
2	—	0,05	Mort (15 minutes).

ECCLES (1938, 114) et COPPÉE (1943, 115) ont examiné l'action de l'ésérine sur la forme du potentiel déformé par le curare.

L'action décurarisante de l'ésérine n'est pas limitée à la paralysie provoquée par les seuls constituants du curare, elle constitue un phénomène assez général et se manifeste en particulier vis-à-vis de l'intoxication par l'érythroïdine, la dihydro-érythroïdine, l'iodoéthylate de quinine et les curarissants de synthèse, dérivés de la quinoléine, de l'aminophénol et de la choline.

Parmi les curares qui échappent à l'action décurarisante de l'ésérine, les exemples de l'iodure de dècaméthonium et de la succinylcholine sont particulièrement significatifs.

Le fait que l'ésérine ne diminue pas mais augmente plutôt l'action curarisante de l'iodure de dècaméthonium de la préparation neuro-musculaire du chat, a été décrit par PATON et ZAIMIS (23), et confirmé par RANDOLL (1951, 116). Sur le lapin, il existe cependant une certaine action préventive de l'ésérine.

Quant à la succinylcholine qui est elle-même hydrolysée dans l'organisme par la pseudo-cholinestérase et par la cholinestérase (BOVET-NITTI, 1949, 78), son action se trouve nettement accrue et prolongée par l'ésérine tant sur le chien que sur le lapin.

Parmi les anticholinestérasiques, la miotine (JACOBSEN et KAHLSON, 1948, 117) et d'autres uréthanes exercent des effets curarissants qui paraissent grossièrement parallèles aux propriétés anticholinestérasiques de la molécule (WHITE et STEDMAN, 1931, 118), (BLASCHKO, BULBRING et CHOU, 1947, 119), il en est de même du diisopropyl-fluorophosphate (CHASE, SCHMIDT et BHATTACHARYA, 1947, 109).

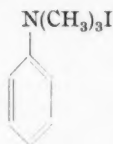
II. — Un dérivé synthétique, la prostigmine (néostigmine) décrite en 1931 par AESCHLIMANN et REINSERT (120), présente par ses propriétés décurarisantes un intérêt à la fois théorique et pratique. Les propriétés anticholinestérasiques de

la prostigmine ont pendant de longues années paru rendre compte de l'ensemble de ses propriétés pharmacodynamiques. HEYMANS (1946, **121**) le premier, décrivant l'antagonisme entre tubocurarine et prostigmine chez le chien, a montré que l'action anticholinestérasique ne suffisait pas à expliquer l'ensemble des phénomènes de décurarisation observés.

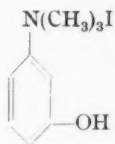
D'autres études ont fait apparaître que le produit exerce par lui-même également une forte action sur le muscle ; elles ont été à l'origine des recherches sur une série de dérivés à fonction ammonium quaternaire dont l'action anticholinestérasique apparaît secondaire, mais qui exercent sur la fibre musculaire elle-même une action directe.

WESCOE, RIKKER et BROTHER (1949, **122**) et RANDALL (**116**) ont décrit l'activité décurarisante du bromure de 3-hydroxyphényltriméthylammonium (RO2-2561) et du bromure de 3-hydroxyphényldiméthyléthylammonium (RO2-3198 ou Tensilon, II). Le Tensilon s'oppose efficacement à l'action curarisante de la diméthyltubocurarine et du Flaxédil ; il est sans effet vis-à-vis du iodure de décaméthonium et du Win 2747.

Le hydrate de 3-hydroxyphényltriméthylammonium et les dérivés voisins ont été étudiés indépendamment par DEPIERRE et FUNKE (1950, **123**). Ces auteurs ont comparé à l'iodure de phényltriméthylammonium (I) les trois dérivés monophénoliques isomères voisins :



I



II



III

A l'observation apportée par WESCOE de l'action décurarisante de l'iodure du 3-hydroxyphényltriméthylammonium, les auteurs ont ajouté la constatation confirmant l'action anticurarisante de l'iodure de 3-hydroxyphényltriméthylammonium (II) et démontrant l'existence des propriétés typiquement curariformes de l'iodure de 4-hydroxyphényltriméthylammonium (III).

L'addition d'une fonction phénolique diminue d'une manière générale les propriétés muscariniques et nicotiniques de l'iodure de phényltriméthylammonium non substitué (I) ; une intrication analogue dans des molécules voisines des propriétés curarisantes anticholinestérasiques et décurarisantes a pu être observée dans les iodométhylate de bis(diméthylaminophénoxy- α - γ -propane (FUNKE, KRUCKER et DEPIERRE, 1950, **124**),

III. — L'action décurarisante des dérivés à fonction ammonium quaternaire lorsqu'elle ne relève pas d'une action anticholinestérasique, peut être attribuée à une compétition pour un même récepteur.

L'iodure de tétraéthylammonium représente de ce fait un exemple d'une action décurarisante provoquée par une molécule particulièrement simple.

L'on doit à ROTHBERGER (1902, **125**) la première observation de ce fait, qui a été récemment remis en lumière par KENSLER (1950, **126**). Un antagonisme de l'iodure de tétraéthylammonium vis-à-vis des effets curarisants de la d-tubocurarine, du flaxédil et de l'iodure de décaméthonium a été observé tant sur la préparation du diaphragme isolé de rat que sur la préparation du muscle gastrocnémien du chat.

PATON et ZAIMIS (1949, **23**) ont rapporté que le iodure de pentaméthonium et le iodure d'hexaméthonium exerçaient un antagonisme caractéristique vis-à-vis du iodure de décaméthonium, mais ne s'opposaient pas à l'action de l'iodure de d-tubocurarine.

IV. — L'antagonisme que les curarse exercent entre eux représente un autre aspect des phénomènes de décurarisation.

PATON et ZAIMIS (**23**) ont reconnu que chez le lapin et chez le chat l'action curarisante du diiodure de décaméthonium n'était fortement diminuée sous l'effet d'une précédente dose de d-tubocurarine.

Nous avons, dans des conditions analogues, pu constater (**75**) :

- a) que le d-tubocurarine diminue l'effet curarisant de la succinylcholine ;
- b) que le flaxédil (2559 F.) diminue l'effet curarisant du iodure de décaméthonium (C_{10}) ;
- c) que le flaxédil (2559 F.) diminue l'effet curarisant de la succinylcholine.

Nous n'avons par contre pas observé d'interférence analogue ni entre le flaxédil (2559 F.) et la d-tubocurarine, ni entre l'iodure de décaméthonium et la succinylcholine.

V. — Les matières colorantes présentent un type d'antagonisme vis-à-vis du curare décrit pour la première fois par PETROFF en 1924 (**127**), qui paraît relever d'un mécanisme différent de celui dont il a été question jusqu'ici ; il s'agirait, suivant KENSLER (1949, **128**) d'un phénomène d'absorption physique du curare par les molécules colloïdales du courant.

Le rouge Congo (**127**), le bleu Evans, le bleu Chicago, l'acide 2,2'-(dinaphtyl)urée-5,5'-disulfonique (**128**), et une série d'urées oxilylsulfoniques complexes parmi lesquelles le moranyl ou germanine (2055, 309 F.) (FERRARI et COSTA, 1949, **129**) figurent parmi les produits actifs jusqu'ici décrits. Le moranyl s'oppose non seulement à l'action du curare et de la d-tubocurarine, mais également à l'action du flaxédil et de la succinylcholine.

CHAPITRE IV

Actions secondaires des curares de synthèse

L'étude des actions secondaires des curares de synthèse est significative dans la mesure où elle permet de rendre compte des incidents et des accidents qui peuvent survenir au cours des curarisations prolongées chez l'homme.

Au laboratoire, les effets secondaires des curares se rattachent à trois propriétés qui ont fait l'objet d'études particulièrement attentives au cours des dernières années — ce sont les effets ganglioplégiques — ou antisynaptiques, et les effets histaminogènes, et enfin l'action anticholinestérasique.

PROPRIÉTÉS ANTISYNAPTIQUES DES CURARES.

Chez le chat, chez le chien, et à un degré beaucoup moins marqué chez le lapin qui ne réagit qu'à une dose élevée, l'action secondaire la plus fréquente des curares naturels et des curares de synthèse est constituée par une paralysie ganglionnaire du type nicotinique. La disparition des effets cardiomodérateurs de l'excitation du bout périphérique du vague, observée déjà par Claude BERNARD, succède généralement à la paralysie périphérique. Avec la curarine de BOEHM, l'ordre de grandeur des doses actives sur l'excitabilité vagale varie entre 0,001 g/kg. et 0,005 g/kg. (lapin) ; à doses plus élevées (0,010-0,040) le splanchnique est également paralysé ; l'excitation du bout central du nerf sciatique ni l'asphyxie ne provoquent plus d'hypertension à ce stade (TILLIE, 1897, 130).

La paralysie vagale a été observée récemment par MAUNTNER et LUISADA (131) et par les auteurs qui ont étudié la d-tubocurarine (132) ; elle a été à nouveau analysée par LUCO et ses collaborateurs (133). L'injection intra-veineuse de curare supprime la réponse pupillaire à la stimulation des fibres parasympathiques préganglionnaires, et supprime également la contraction de la membrane nictitante consécutive à l'excitation des fibres sympathiques préganglionnaires. Cet effet apparaît à des doses égales ou légèrement supérieures seulement, à celles qui abolissent les mouvements respiratoires. Au cours des mêmes expériences, la réponse de la membrane nictitante à la stimulation des fibres post-ganglionnaires n'apparaît pas modifiée ; on n'a jamais pu observer d'effet périphérique sympatholytique, et il faut une dose de curare 3 ou 4 fois plus élevée pour qu'apparaissent sur la pupille les manifestations d'une faible activité atropinique.

DEPIERRE (1948, 135) en collaboration avec BULBRING (1949, 136) et JACOB (1950, 137) a comparé le pouvoir antisynaptique de la d-tubocurarine et du flaxé-

dil. Elle a constaté qu'il pouvait exister un écart considérable entre la sensibilité des ganglions sympathiques et parasympathiques ; aux différents curares la conduction à travers les ganglions parasympathiques est abolie la première lorsque l'on injecte la d-tubocurarine ou le flaxédil, tandis que la conduction à travers le ganglion sympathique est au contraire relativement plus sensible à l'effet de l'iodure de tétraéthylammonium.

ACTIONS NICOTINIQUES PARALYSANTE ET VAGOLYTIQUE DES ÉTHERS PHÉNOLIQUES
DE LA TRI-ÉTHYLCHOLINE ET DU CHLORHYDRATE DE D-TUBOCURARINE

	PARALYSIE DES GANGLIONS VASO-MOTEURS SYMPATHIQUES mg/kg.	PARALYSIE VAGALE mg/kg.	RAPPORTS DE L'ACTIVITÉ CURARISANTE A L'ACTIVITÉ PARALYSANTE	
			Ganglions sympathiques	Nerf vague cardiaque
Flaxédil (2559 F.)	30-50	2-5	40	4-6
(chlorhydrate de d-tubo- curarine	0,5-0,8	0,2-0,5	4	1-2,5

L'importance que revêt la paralysie de l'un ou de l'autre type de ganglion végétatif est très différente. En fait la paralysie des ganglions parasympathiques n'engraine qu'une tachycardie qui — observée dans certains malades à la suite de l'injection de flaxédil — ne représente qu'un incident bénin, tandis que la paralysie des ganglions sympathiques entraîne la dépression des phénomènes régulateurs d'homéostasie et peut être rendue en grande partie responsable de l'hypotension qui suit l'injection des doses élevées de d-tubocurarine. JACOB et DEPIERRE (1950, 137) ont établi le rapport entre les doses de l'activité curarisante et la dose susceptible de provoquer la paralysie de la transmission synaptique au niveau des ganglions sympathiques. Ce rapport qui est de 4 pour la d-tubocurarine et de 40 pour le flaxédil, rend bien compte de la marge de sécurité que présente tant au laboratoire qu'en clinique le curare naturel par rapport au curare de synthèse.

En ce qui concerne le iodure de décarnéthonium, les doses paralysantes pour les divers types de ganglions n'ont pas été fixées avec précision. ATANACKOVIC, 1950, 138) dans le laboratoire de HEYMANS, a observé que la dose hypotensive du produit était de 3 mg/kg., et que cette dose — qui est 30 à 60 fois supérieure déjà à la dose curarisante — provoque une dépression orifinde et prolongée des mécanismes physiologiques de l'homéostasie de la pression artérielle. Selon PATON (1949, 139), l'écart observé chez le chat entre la dose curarisante et la dose anti-

synaptique est supérieure à 100 ; dans cette espèce la dose active sur la transmission neuro-musculaire est en effet de 0,03 mg. et la dose qui paralyse la transmission synaptique est supérieure à 3 mg/kg.

ACTION HISTAMINOGENE DE CURARES.

ALAM, von ANREP, BARSOUM et leurs collaborateurs (140) ont décrit en 1939 une libération d'histamine par le curare à partir des muscles striés, et le fait récemment confirmé au laboratoire constitue actuellement une explication valable de certains incidents susceptibles de survenir à la suite de l'injection de d-tubocurarine.

SCHILD, avec GREGORY (1947, 141) et ROCHE et SILVA, a reconnu qu'il était possible de mettre en évidence l'histamine mise en liberté lorsqu'une préparation de diaphragme isolé de rat était mise en présence d'une solution de d-tubocurarine.

Chez l'animal d'expérience, chien ou cobaye, LANDMESSER (1947, 142) et COURVOISIER et DUCROT (1948, 143) ont reconnu que l'hypotension consécutive à l'injection de d-tubocurarine s'accompagnait fréquemment de bronchoconstrictions. L'une et l'autre de ces réactions étaient supprimées par l'administration de faibles doses de pyribenzamine et de néoantergan, ce qui plaide en faveur de la nature histaminique des effets observés.

Les observations de GROB, LILIENTHAL et HARVEY (144) permettent d'étendre à l'homme les observations précédentes.

La possibilité d'une libération d'histamine par des produits curarisants de synthèse a été reconnue par COLLIER (145) pour certains dérivés bisquinoléiniques. Cet auteur a mis en évidence l'intérêt que pouvait présenter l'épreuve de l'injection intradermique chez l'homme dans l'appréciation du pouvoir « histaminogène » d'une substance curarisante.

ACTION ANTICHOLINESTERASIQUE DES CURARES.

Le blocage de la cholinestérase par les curares a été observé aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, chez l'animal et chez l'homme (146). Les différents constituants exercent des effets inégaux, les préparations impures se montrant particulièrement actives. L'effet n'est pas généralement assez marqué pour provoquer des manifestations cholinergiques, telles qu'une hypotension ou une bradycardie. Il semble qu'il s'agisse d'une propriété commune à de nombreux dérivés quinoléiniques à fonctions quaternaires.

L'action éserinique qui est particulièrement marquée dans certains échantillons de curares, peut être considérée comme un effet accessoire dont il ne semble pas que l'on puisse tirer parti contre la conception de l'antagonisme compétitif acétylcholine-curare. Les deux effets curarisants et anticholinestérasiques varient indépendamment dans les différents termes étudiés de la série des curares de synthèse (47).

Une certaine action anticholinestérasique a été reconnue par HAZARD et ses collaborateurs aux curares de synthèse dérivés de la piperazine (68).

Le flaxédil ne provoque aucun blocage de la cholinestérase (54).

Le iodure de décāméthonium entraîne *in vivo* à la concentration de $4,5 \times 10^5$ une diminution de l'activité de la true-cholinestérase (123).

CHAPITRE V

Techniques d'essais des curares au laboratoire

Les essais quantitatifs sur l'animal des curares de synthèse peuvent avoir pour but soit le contrôle de l'activité biologique et de la toxicité d'une substance chimique déterminée dont les effets sont déjà bien connus, soit la recherche de nouveaux substituts du curare, utilisables en clinique.

Dans le premier cas l'expérimentateur visera principalement à recueillir des documents statistiquement valables reposant sur des critères entièrement objectifs ; dans le second il choisira un matériel d'études qui soit autant qu'il est possible susceptible de fournir d'emblée des résultats qui puissent être transférés à l'homme.

ACTIVITÉ CHEZ L'ANIMAL DE QUELQUES CURARES UTILISÉS EN CLINIQUE (I).

	ESSAIS SUR LE CHIEN				
	Dose para- lysante	Dose toxique	Durée de la curari- sation après 10 D. M.	Nombre de D. T. tolérées en R. A.	Actions secondaires
d-TUBOCURARINE	0,2	0,5	8-9 h. M.	6	Hypotension Libération d'histamine
1-O-O'-DIMÉTHYL-TUBOCU- RARINE	0,07	0,12	6 h.	20	Hypotension Libération d'histamine
FLAXÉDIL	0,4	0,8	3 h. 30	50	
IODURE DE DÉCAMÉTHO- NIUM.....	0,1	0,8	3-4 h. M.	10	Aucun effet immédiat Paralysie secondaire

	ESSAIS SUR LE LAPIN				ESSAIS SUR LE LAPIN ⁽¹⁾	ESSAIS SUR L'HOMME ⁽²⁾	
	Dose head-drop	Dose toxique	Durée de la curarisation 10 D. T.	Durée de la curarisation après 10 D. T.	I = Dose suspendant la respiration Dose paralytante (lapin)	Durée de l'action curarisante (tubocurarine = 100)	Action sur la respiration (% de la capacité vitale normale à curarisation égale)
d-TUBOCURARINE ...	0,18	0,2	2 h.	5 h.	1,5	100	69
d-O-O'-DIMÉTHYL TUBOCURARINE	0,02	0,035	2 h. 40	4 h. 30	3,0	83	84
FLAXEDIL	0,45	0,5	1 h. 45	4 h. 10	1,7	70	80
IODURE DE DÉCAMÉTHONIUM	0,1	0,2	45 m.	1 h.	1,0	79	39

⁽¹⁾ COLLIER, 1951.
⁽²⁾ UNNA et collaborateurs, 1950.

Au nombre des techniques qui peuvent être utilisées pour le contrôle biologique des curares, on peut citer :

1° L'essai sur la grenouille.

2° L'essai sur la préparation neuromusculaire de grenouille, dont les modalités ont été passées en revue par ING (7).

3° L'action antagoniste du curare sur la contraction acétylcholinique du muscle rectus abdominis de grenouille (GARCIA de JALON, 1947 (147), GUARINO (1949, 148).

4° Les épreuves réalisées sur la souris et le rat, dont on apprécie l'aptitude à se maintenir sur une surface en rotation ou sur un plan incliné (SKINNER et JOUNG (1947, 149) ; ALLMARK et BACHINSKI (1949, 150) ; COLLIER et collaborateurs (1949, 151), ou plus simplement chez lesquels l'on observe la perte des réflexes de position.

5° BULBRING (1946, 152) et CHOU (1947, 153) ont décrit un test de mesure de l'action curarisante sur la préparation phrénique-diaphragme isolé du rat. Le diaphragme est un muscle mince qui, pendant de longues heures répond par des contractions régulières à la stimulation électrique indirecte ; l'action des curares

étant aisément réversible, la préparation se prête à la comparaison quantitative des divers échantillons.

L'inconvénient majeur de la technique est constitué par sa faible sensibilité vis-à-vis de composés hautement actifs sur l'homme (iodure de décaméthonium, flaxédil).

6° La « head-drop method » de HOLADAY, qui repose sur la suppression de tonus des muscles de la nuque chez le lapin, représente la méthode d'essai la plus couramment utilisée aujourd'hui et la plus maniable.

Différentes modalités ont été décrites ; les procédés de HOLADAY (1949, 154), de DUTTA et Mac INTOSH (1949, 155), de CHEYMOL (1950, 26), correspondent à une titration de l'action curarisante, dans laquelle l'on a recours à une infusion lente de la solution, le point final de l'injection étant représenté par la chute de la tête.

Dans les essais où l'on compare des substances dont la durée de l'action est très différente, ou qui portent sur des types de curares dont l'effet se manifeste après un temps de latence relativement long, il peut être préférable de substituer à la titration une injection intraveineuse unique et d'apprécier une réponse « tout ou rien » sur un groupe d'animaux.

Les deux procédés fournissent pour la d-tubocurarine des résultats du même ordre. Selon HOLADAY, la méthode de perfusion permet d'atteindre dans les dosages une précision de 2 %.

Sans revenir sur les techniques qui appartiennent au domaine de la physiologie et de la pharmacologie générale, et qui permettent de déterminer la nature du bloc neuromusculaire produit par le curare, et de reconnaître d'éventuels effets secondaires (action sur le système cardio-vasculaire, action sur les ganglions du système nerveux végétatif, action histaminogène, action anticholinestérasique, action sur les centres, etc.), nous ne mentionnerons que les essais qui viennent compléter la « head-drop method » et qui constituent l'ensemble des *méthodes d'investigations précliniques*.

C'est à ce groupe qu'appartiennent les *méthodes des doses toxiques multiples* appliquées au lapin et au chien.

On sait que BRODIE en 1811 (156) et WATERTON en 1814 (157) mirent à profit la respiration artificielle pour assurer la survie d'animaux auxquels était injecté une dose toxique de curares. TILLIE en 1890 (130) a été l'un des premiers à étudier systématiquement l'action spécifique de doses élevées de curare sur les lapins en respiration contrôlée.

Au cours de l'étude des premiers curares de synthèse, nous avons nous-mêmes utilisé une méthode analogue dans le but de pouvoir déterminer l'électivité de l'action et la durée de la curarisation consécutive à l'injection de produits nouveaux (47).

LONGO (158) a consacré à cette technique sur le lapin, dite des « 10 doses mor-

telles » une étude d'ensemble ; il a montré que la respiration artificielle ne protège que vis-à-vis de deux doses toxiques seulement, les animaux intoxiqués par le pentothal ou par la strychnine et que la protection est également très limitée vis-à-vis des dérivés ammonium quaternaires tels que le iodure de tétraméthylammonium ou le iodure de tétraéthylammonium.

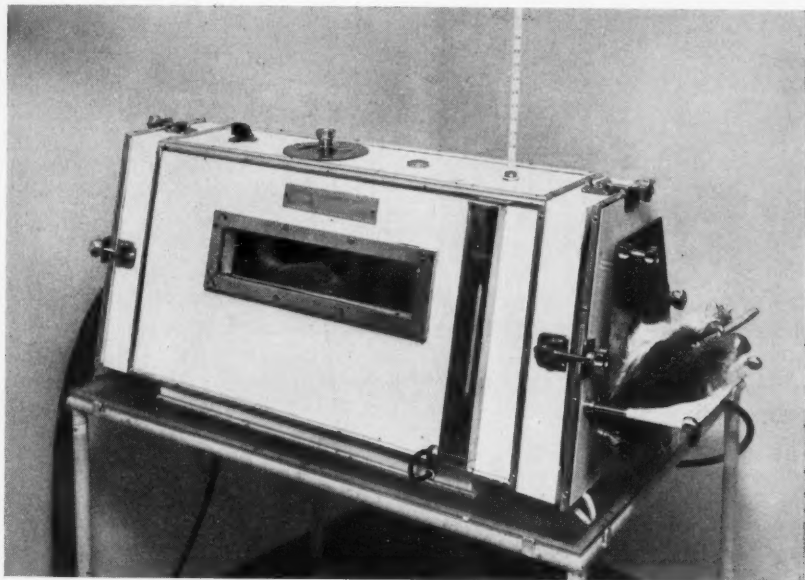


FIG. 9. — Modèle d'un poumon d'acier spécialement construit pour l'étude sur le chien des troubles secondaires tardifs consécutifs à une curarisation prolongée. 5 ng. S. Paladino, Institut supérieur de Santé, Rome¹.

Il est au contraire fréquent que l'on puisse assurer par la respiration artificielle la survie d'animaux auxquels on a injecté une dose d'un curare naturel ou de synthèse 100, 300 ou 500 fois supérieure à la dose normalement toxique. La technique permet d'observer les éventuelles lésions anatomo-pathologiques, rénales et hépatiques en particulier, que pourraient provoquer les doses élevées de certains curares.

Par la suite, il a été constaté qu'une expérimentation du même type conduite sur le chien constitue un critère qui, s'il est d'une réalisation plus difficile, fournit des résultats également précieux.

PEARLSTEIN et WEINGLASS (159) ont été les premiers à rechercher systématiquement la résistance du chien à une curarisation prolongée ; utilisant une instillation continue, leurs résultats ont été en partie négatifs, étant donné que le premier animal mourut rapidement par un encombrement des voies respiratoires ; le second, 3 heures après et le troisième après 8 h. 20 de curarisation complète. Dans le cas où la curarisation n'était que partielle, la mort est malgré tout survenue dans les autres animaux mis en expérience après un délai de 2 h. 27 et 45 heures.

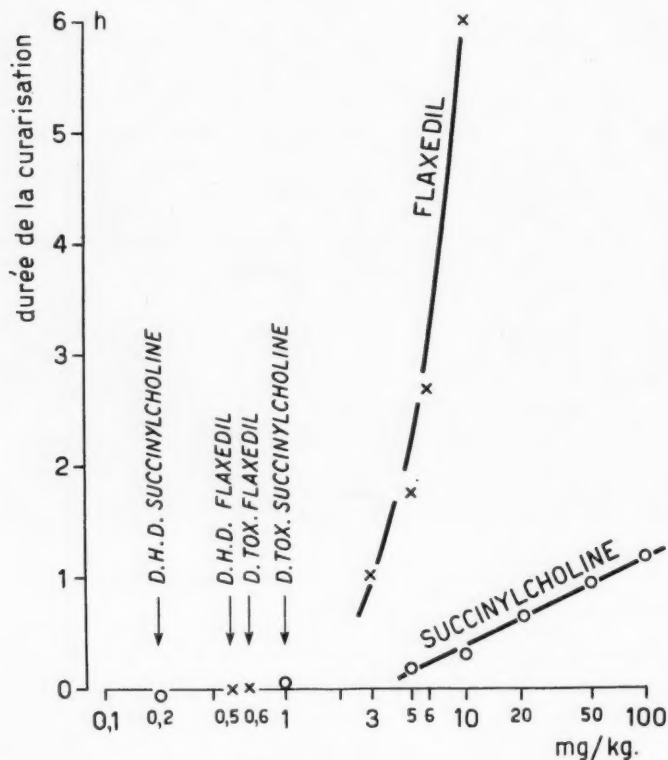


FIG. 10. — Curares à action brève et curares à action prolongée. Comparaison sur le chien entre la durée des effets de la succinylcholine et du flaxédil, administrés par voie intra-veineuse en doses progressivement croissantes. Dans tous les essais, la survie des animaux a été assurée au moyen d'un poumon d'acier.

HARROUN BECKERT et FISHER (1947, 160) ont décrit la survie de deux groupes de 25 chiens qui avaient présenté une apnée caractéristique complète à la suite de l'injection de 40 et 56 mg. de curare. Ils ont également observé la survie définitive d'un animal qui avait reçu 1 gr. de curare (correspondant à 25 doses toxiques) et dont les mouvements respiratoires n'avaient repris qu'au bout de 1 h. 45 ; un autre animal qui avait reçu la même dose mourait après 6 heures.

Dans le but d'établir des conditions d'expériences favorables et aussi comparables que possible, nous avons utilisé pour nos essais un appareil du type poumon d'acier (161). Le curare a été administré en une seule injection intraveineuse ; les seuls adjuvants dont nous nous sommes servis ont été l'atropine dans le but d'empêcher l'hypersécrétion bronchique, et en fin d'expérience la pénicilline et le sérum glucosé lorsque l'essai s'était prolongé au delà de 12 heures.

Il est assez probable que nous serions parvenus à obtenir des survies plus prolongées en administrant des doses fractionnées successives, tels quels les essais ont permis de constater que la durée maxima de curarisation complète compatible avec une survie définitive a été dans les conditions mises en œuvre de 8 heures (d-tubocurarine, flaxédil).

La d-tubocurarine exerce des effets très prolongés ; le flaxédil et le iodure de décaméthonium des effets moins durables, la β -dihydroérhythroïdine et la succinylcholine des effets remarquablement brefs.

D'une manière générale, la marge de sécurité, c'est-à-dire l'écart entre la dose curarisante et la dose toxique pour l'animal soumis à la respiration contrôlée varie naturellement dans une large mesure selon la durée de la curarisation que provoque l'injection des doses élevées.

Les animaux qui ne survivent pas à l'expérience meurent généralement durant la curarisation ; le iodure de décaméthonium seul fait exception, dont l'injection à doses élevées a été suivie d'accidents plus tardifs survenus après le retour de la motilité.

CHAPITRE VI

Conclusions

Au cours d'une récente séance de la Royal Society of Medicine un savant anglais, R. MAINGOT, a dit avec un humour tout anglo-saxon que « les curares constituaient la réponse à la secrète prière des chirurgiens ».

L'importance que représente l'introduction en anesthésie de ce nouveau type d'adjuvant a été à l'origine d'un ensemble considérable de recherches tant chi-

miques que physiologiques dans un domaine de la thérapeutique plus que centenaire ; elle servira d'excuse aux rapporteurs qui ont, dans les pages qui précèdent, entraîné leurs collègues chirurgiens et anesthésistes dans un domaine qui peut à première vue sembler bien éloigné de leurs préoccupations professionnelles.

C'est que les recherches sur ce sujet constituent une démonstration particulièrement claire du parallélisme qui existe entre les résultats obtenus au laboratoire et dans la clinique hospitalière, et que, plus que d'autres peut-être, elles nécessitent une prudence et des garanties qui ne peuvent naître que de l'étroite collaboration et de la compréhension réciproque du pharmacologue et du médecin.

Nous avons vu l'ordre paradoxal dans lequel se sont succédées les recherches chimiques nombreuses et variées qui ont été réalisées au cours des dernières années dans le domaine des curares de synthèse. Partant de la molécule complexe d'un curare d'origine végétale — la d-tubocurarine — elles ont conduit les chercheurs à travers une succession de simplifications successives de la molécule, à ce modèle pour ainsi dire schématique que constitue le iodure de décaméthonium, et chose curieuse et inattendue, à la succinylcholine qui peut être considérée comme le double de l'acétylcholine, hormone tissulaire et médiateur chimique dont la fonction apparaissait depuis plusieurs années intimement liée à la contraction musculaire.

Quoique les recherches de laboratoire aient déjà mis en évidence les propriétés curarisantes de nouveaux produits de synthèse, il apparaît clairement que de nombreux développements peuvent encore être réalisés dans ce domaine.

Au point de vue pharmacologique les produits nés de l'imagination des chimistes méritent une étude attentive qui doit dans chaque cas précéder leur utilisation clinique.

La majorité des problèmes physiologiques posés par l'étude de telles substances sont bien loin d'être résolus, et il semble que chaque nouvelle étude, loin d'apporter une solution aux questions anciennes, fasse au contraire surgir de nouvelles inconnues.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. CRUM-BROWN et T. R. FRASER. — *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, **25**, 151 (1869).
2. J. TILLIE. — *Arch. exp. Pathol.*, **27** (1897).
3. R. BOEHM, in A. HEFFTER. — *Handb. exp. Pharmacol.*, **2**, 179 (1920).
4. P. TRENDLENBURG, in A. HEFFTER. — *Handb. exp. Pharmacol.*, **1**, 564 (1923).
5. C. G. SANTESSON. — *Arch. ges. Physiol.*, **40**, 266 (1920).
6. L. LAPICQUE. — L'excitabilité en fonction du temps. *Presses universitaires*, Paris, 1926.
7. H. R. ING. — *Physiol. Revs.*, **16**, 527 (1936).
8. J. RAVENTOS. — *Quart. J. exp. Pharmacol.*, **26**, 261 ; **27**, 89 (1937).
9. J. N. LANGLEY. — *J. Physiol.*, **29**, 235 (1909).
10. O. RIESSER et S. M. NEUSCHOLZ. — *Arch. exp. Path.*, **91**, 342 (1921).

11. H. H. DALE, W. FELDBERG et M. VOGT. — *J. Physiol.*, **87**, 394 (1936).
12. D. BOVET et F. BOVET-NITTI. — Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif, Bâle, 1948.
13. D. BOVET. — *Boll. Soc. Ital. biol. speriment.*, **25**, 539 (1949).
14. J. CHEYMOL et E. CORTEGGIANI. — *Ann. Pharm. franç.*, **7**, 368 (1949).
15. G. L. BROWN, W. D. PATON et M. V. DIAS. — *J. Physiol.*, **109**, 15 P (1949).
16. W. D. BURNS et W. D. M. PATON. — *Proc. XVIII Int. Physiol. Congr.*, p. 336 (1950).
17. W. D. M. PATON et E. J. ZAIMIS. — *Lancet*, **1950-II**, 568.
18. W. FELDBERG. — *Brit. med. J.*, **1951-I**, 967.
19. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO et R. FUSCO. — *Arch. int. Pharmacod.*, **87**, 230 (1951).
20. M. MAROTTA. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità (Roma)*, **12**, 180 (1949).
21. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO et M. MAROTTA. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità (Roma)*, **12**, 106 (1949).
22. G. A. H. BUTTLE et E. J. ZAIMIS. — *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **1**, 991 (1949).
23. W. D. M. PATON et E. J. ZAIMIS. — *Nature*, **161**, 718 (1948); *Brit. J. Pharmacol. a. Chemother.*, **4**, 381 (1949).
24. J. C. CASTILLO et J. DE BEER. — *J. Pharmacol.*, **97**, 150 (1949).
25. K. R. UNNA, E. W. PÉLIKAN, D. W. MAC FARLANE et M. S. SADIVE. — *J. Pharmacol.*, **100**, 201 (1950).
26. Cf. les revues générales de:
 A. R. MCINTYRE. — *Curare, its history, nature and clinical use. The University of Chicago Press, Chicago*, 1947.
 D. BOVET et F. BOVET-NITTI. — *Structure et Activité des médicaments du système nerveux végétatif (Bâle)*, 1948).
 R. BENDA. — *Le curare (Paris)*, 1948).
 W. D. M. PATON. — *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **1**, 273 (1949).
 J. CHEYMOL in R. HAZARD. — *Actualités pharmacologiques. I*, Masson et C^{ie}, Paris, (1949).
27. D. F. MARSH, C. K. SLETH et E. B. TUCKER. — *J. Pharmacol.*, **93**, 108 (1948).
28. D. F. MARSH et D. A. HERRING. — *Experientia*, **6**, 31 (1950).
29. H. O. COLLIER, S. K. PARIS et L. S. WOOLF. — *Nature*, **161**, 817 (1950).
30. O. V. BRAZIL, R. A. SEBA et J. S. CAMPOS. — *Bol. Instituto Vital Brazil (Rio-de-Janeiro)*, **5**, 79 et 97 (1945).
31. K. FOLKERS et F. KONIUSZI. — *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3053 (1939); **62**, 1673 (1940); **64**, 2146 (1942).
32. K. UNNA, M. KNIAZUK et J. G. GRESLIN. — *J. Pharmacol.*, **80**, 39 et 53 (1944).
33. H. F. CHASE et A. J. LEHMAN. — *J. Pharmacol.*, **75**, 265 (1942).
34. A. J. LEHMAN, H. F. CHASE et F. F. YONKMAN. — *J. Pharmacol.*, **75**, 270 (1942).
35. H. F. CHASE, A. J. LEHMAN et E. E. RICHARDS. — *J. Pharmacol.*, **82**, 266 (1944).
36. D. K. DE JONGH et A. T. KNOPPERS. — *Arch. int. Pharmacod.*, **79**, 381 (1949).
37. R. B. BARLOW et H. R. ING. — *Nature*, **161**, 718 (1948); *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **2**, 298 (1948).
38. K. K. KIMURA, K. UNNA et C. G. PFEIFFER. — *J. Pharmacol.*, **95**, 149 (1949).
39. K. K. KIMURA et K. R. UNNA. — *J. Pharmacol.*, **98**, 286 (1950).
40. K. NADOR, L. KUTTELENE et K. KOVATSITS. — *Cit. in (53)*.
41. E. BIOCCA et M. IPPOLITO. — *Rendiconti Accad. Naz. dei Lincei. Classe Scienze Fisiche (VIII)*, **3**, 162 (1947).
42. O. PECKOLT. — *IV^e Congr. Brasileiro de Farmacia*, Salvador, 1950. *Cit. in P. CARVALHO (87)*.
43. Cf. les revues générales de ING (7), BOVET et BOVET-NITTI (12).
44. E. L. CRAIG. — *Chem. Rev.*, **42**, 285 (1948).
45. R. WEST. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **28**, 565 (1935).
46. M. S. BURNAM. — *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **41**, 307 (1939).
47. A. E. BENNETT. — *J. Am. Med. Assoc.*, **114**, 322 (1940).
48. H. R. GRIFFITH et G. E. JOHNSON. — *Anesthesiology*, **3**, 418 (1942).
49. S. E. CULLEN. — *Surgery*, **14**, 261 (1943).
50. D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et J. HORCLOIS. — *C. E. Ac. Sc.*, **223**, 597 (1946).
51. H. KING. — *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1381; **1936**, 1276; **1939**, 1157; **1937**, 1472; **1948**, 265.
52. D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et R. HORCLOIS. — *Arch. intern. Pharmacod.*, **80**, 137 (1949).

48. E. P. TAYLOR et H. O. J. COLLIER. — *Nature*, **165**, 602 (1950).
49. L. E. CRAIG et D. S. TARBELL. — *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2783 (1948).
50. E. P. TAYLOR et H. O. J. COLLIER. — *Nature*, **167**, 692 (1951).
51. V. BOEKELHEIDE et C. J. AGNELLO. — *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2134 (1950).
52. D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et R. HORCLOIS. — *C. R. Acad. Sc.*, **224**, 1733 (1947).
53. K. NADOR, L. KUTTELENE et R. PORZASZNE. — *Magyar Kemiai Folyóirat*, **56**, 435 (1950).
54. D. BOVET, F. DEPIERRE et Y. DE LESTRANGE. — *C. R. Ac. Sc.*, **223**, 74 (1947) ; *Arch. intern. Pharmacod.*, **80**, 172 (1949).
55. Y. DE LESTRANGE. — *Ann. Pharm. Franç.*, **6**, 450 (1948).
56. R. WIEN. — *Arch. intern. Pharmacod.*, **77**, 96 (1948).
57. C. A. WINTER et J. T. LEHMAN. — *J. Pharmacol.*, **100**, 487 (1950).
58. A. VAN DER OSTENDE. — *Arch. intern. Pharmacod.*, **75**, 419 (1948).
59. E. BULBRING et F. DEPIERRE. — *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **4**, 22 (1949).
60. S. COURVOISIER, résultats non publiés.
61. W. F. RICKER et W. C. WESCOE. — *Ann. New York Ac. Sc.*, en cours de publication (1951).
62. J. WALKER. — *J. Chim. Soc.*, **1950**, 193.
63. G. CAVALLINI et E. MASSARANI. — *Il Farmaco* (Pavia), **5**, 501 (1950).
64. G. CAVALLINI et E. MASSARANI. — *Il Farmaco* (Pavia), en cours de publication (1951).
65. R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI et D. BOVET. — *Gazz. Chim. Ital.*, **78**, 511 (1948).
66. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO et V. G. LONGO. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità*, **12**, 81 (1949).
67. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO et R. FUSCO. — *Helv. Physiol. Acta*, **6**, C52 (1948).
68. A. FUNKE, C. O. ENGELER, J. JACOB et F. DEPIERRE. — *C. R. Ac. Sc.*, **223**, 716 (1949).
69. R. HAZARD, J. CHEYMOL, P. CHABRIER et E. CORTEGGIANI et F. NICOLAS. — *Arch. Inter. Pharmacod* **83**, 190 (1950).
70. J. DELAY, J. THUILLIER et R. THEVENAT, *Thérapie*, **5**, 109 (1950).
71. C. J. CAVALLITO, A. E. SORIA et J. O. HOPPE. — *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 26661 (1950).
72. L. BRIEGEN. — *Untersuchungen uber Plomaine*, (Berlin, 1886).
73. R. WILLSTAETTER et W. HEUBNER. — *Ber. deutsch. Chem. Ges.*, **40**, 3869 (1901).
74. D. ACKERMAN. — *Munchn. Med. Wochenschr.*, **68**, 12 (1912).
75. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO et R. FUSCO. — *Arch. Intern. Pharmacod.*, en cours de publication (1951).
76. R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI et D. BOVET. — *Gazz. Chim. Ital.*, **79**, 129 (1949).
77. S. GLICK. — *J. biol. Chem.*, **137**, 357 (1941).
78. F. BOVET-NITTI. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità* (Roma), **12**, 138 (1949).
79. A. P. PHILLIPS. — *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3264 (1949).
80. J. C. CASTILLO et J. DE BEER. — *J. Pharmacol.*, **99**, 458 (1950).
81. R. HUNT et R. TAVEAU. — *Hygienic Lab. Bull.*, n. 73 ; Publ. Health and Marine Hosp. Service, U. S. A. (1911).
82. K. H. GINZEL, H. KLUPP et G. WERNER. — *Experientia*, **7**, 73 (1951).
83. V. ROSNATI. — *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 663 (1950).
84. H. VANDERHAGUE. — *Nature*, **167**, 527 (1951).
85. R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI et D. BOVET. — *Gazz. Chim. Ital.*, **79**, 836 (1949).
86. V. ROSNATI et D. BOVET. — *Gazz. Chim. Ital.*, en cours de publication (1951).
87. P. CARVALHO. — *Sinteses de novos compostos potencialmente curarizantes* (Sao Paulo, 1950).
88. S. M. KUFFLER. — *Feder. Proceed.*, **7**, 437 (1948).
89. G. H. ACHESON. — *Feder. Proceed.*, **7**, 447 (1948).
90. C. C. HUNT et S. M. KUFFLER. — *J. Pharmacol.*, **99**, 2, 96 (1950).
91. A. FESSARD et J. POSTERNACK. — *J. Physiologie*, **42**, 319 (1950).
92. H. O. J. COLLIER. — *Proceed. Roy. Soc. Med.*, en cours de publication (1951).
93. K. R. UNNA, E. W. PELIKAN, D. W. MACFARLANE, R. J. CAZORT, M. S. SADOVE, J. T. NELSON et A. P. DRUCKER. — *J. Pharmacol.*, **98**, 318 (1950).
- E. W. PELIKAN et collaborateurs. — *J. pharmacol.*, **99**, 215 (1950).
- D. W. MACFARLANE et collaborateurs. — *J. Pharmacol.*, **99**, 226 (1950).
- K. R. UNNA et collaborateurs. — *J. Pharmacol.*, **100**, 201 (1950).

94. C. BERNARD. — Leçons sur les effets des substances toxiques (Paris, 1857).
95. L. LAPICQUE dans *Traité de Physiologie normale et Pathologique*, **8** (Paris, 1929).
96. M. CHIO. — *Zbl. Bioch. Bioph.*, **13**, 598 (1912).
97. F. ORREGO et J. V. LUCO. — *Boll. Soc. Biol. Santiago de Chile*, **6**, 19 (1948).
98. W. D. M. PATON et E. J. ZAIMIS. — *Lancet*, 1950, II, 568 (1950).
99. L. LAPICQUE. — *Bull. Ac. Med.*, 480 (1947).
100. F. BREMER, J. TITECA et L. VAN DER MEIZEN. — *C. R. Soc. Biol.*, **96**, 704 et 895 (1927).
F. BREMER et J. TITECA. — *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 213 (1931).
101. M. OZORIO DE ALMEIDA et H. MOUSSATCHI. — *C. R. Soc. Biol.*, **117**, 499 (1934).
102. A. VULPIAN. — Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (Paris, 1892).
103. F. BREMER et J. TITECA. — *Arch. Intern. Physiol.*, **42**, 223 (1935).
104. O. V. BRAZIL. — *Bol. y trabajos Soc. Argentina Arujanos*, **10**, n. 16 (1949).
105. L. W. JARCHO, B. BERMAN, C. EYZAQUIERRE et J. L. LILIENTHAL. — *Amer. J. Physiol.*, **162**, 4, 475 (1950).
106. J. PAL. — *Zbl. Physiol.*, **14**, 255 (1900).
107. J. C. ROTHBERGER. — *Arch. ges. Physiol.*, **87**, 117 (1901).
108. T. KOPPANYI et A. C. VIVINO. — *Science*, **100**, 474 (1944).
109. H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT et B. K. BHATTACHARYA. — *J. Pharmacol.*, **91**, 236 (1947).
110. G. M. EVERETT. — *J. Pharmacol.*, **92**, 236 (1948).
111. S. L. COWAN. — *J. Physiol.*, **93**, 215 (1938).
112. J. BRISCOE. — *J. Physiol.*, **93**, 194 (1938).
113. E. BULBRING et T. C. CHOU. — *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.*, **21** (1947).
114. J. C. ECCLES et W. J. O'CONNOR. — *J. Physiol.*, **94**, 7P, 9P (1938).
115. G. COPPÉE. — *Arch. Inter. Physiol.*, **53**, 327 (1943).
116. L. O. RANDALL. — *New-York Acad. Sc.*, en cours de publication (1951).
117. D. JACOBSEN et G. KAHLSEN. — *Skand. Arch. Physiol.*, **79**, 27 (1938).
118. A. C. WHITE et E. STEDMAN. — *J. Pharmacol.*, **41**, 259 (1931).
119. H. BLASCHKO, E. BULBRING et T. C. CHOU. — *XVI^e Intern. Physiol. Congr. Abst. Comm.*, 319 (Oxford 1947).
120. J. A. AESCHLIMANN et M. REINERT. — *J. Pharmacol.*, **43**, 413 (1931).
121. C. HEYMANS, R. PANNIER et R. VERBEKE. — *Arch. Inter. Pharmacod.*, **72**, 405 (1946).
122. W. C. WESCOE, W. F. RIKKER et M. J. BROTHER. — *J. Pharmacol.*, **97**, 190 (1949).
123. F. DEPIERRE et A. FUNKE. — *C. R. Ac. Sc.*, **230**, 2242 (1950).
124. A. FUNKE, W. KRUCKER et F. DEPIERRE. — *C. R. Ac. Sc.*, **231**, 498 (1950).
125. J. C. ROTHBERGER. — *Arch. ges. Physiol.*, **87**, 117 (1901).
126. C. J. KENSLE. — *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.*, **5**, 204 (1950).
127. J. R. PETROFF. — *Arch. exp. Pathol.*, **103**, 196 (1924) ; **106**, 214 (1925).
128. C. J. KENSLE. — *J. Pharmacol.*, **95**, 28 (1949).
129. W. FERRARI et E. COSTA. — *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 2520 (1949) et *Il Farmaco* (Pavie), **4**, 668 et 681 (1949).
130. J. TILLIE. — *Arch. exp. Path.*, **27**, I (1897).
131. H. MAUNTNER et A. LUISADA. — *J. Pharmacol.*, **72**, 386 (1941).
132. C. HEYMANS. — *Experientia*, **2**, 453 (1946).
133. J. V. LUCO et J. MESACIENCIA. — **2**, 298 (1941).
134. J. V. LUCO et M. ALTOMIRANO. — *Am. J. Physiol.*, **139**, 520 (1943).
135. F. DEPIERRE. — *C. R. Ac. Sc.*, **225**, 956 (1947).
136. E. BULBRING et F. DEPIERRE. — *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.*, **4**, 22 (1949).
137. J. JACOB et F. DEPIERRE. — *Arch. Intern. Pharmacod.*, **83**, 1 (1950).
138. D. ATANACKOVIC. — *Arch. Intern. Pharmacol.*, **83**, 277 (1950).
139. W. D. M. PATON. — *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **1**, 273 (1949).
140. M. ALAM, G. V. von ANREP et G. S. BARSOUM, M. TALAT et E. WIENINGEN. — *J. Physiol.*, **95**, 148 (1939).
141. H. O. SCHILD et R. A. GRÉGORY. — *XII^e Intern. Physiol. Congr. abstr. of. Communic.*, 288 (Oxford, 1947).

- M. ROCHA et SILVA et H. O. SHILD. — *J. Physiol.*, **109**, 448 (1949).
142. C. M. LANDMESSER. — *Anesthesiology*, **8**, 506 (1947).
143. S. COURVOISIER et R. DUCROT. — *C. R. Soc. Biol.*, **142**, 1209 (1948).
144. D. GROB, J. L. L'ÉLIENTHAL et A. M. HARVEY. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **80**, 299 (1947).
145. H. D. J. COLLIER. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, en cours de publication (1951).
146. J. FEGLER et K. KOWARZYK. — *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1147 (1938).
R. AMMON. — *Zbl. inn. Med.*, **63**, 114 (1942).
M. M. HARRIS et R. S. HARRIS. — *Proc. Soc. Biol. exp. Med.*, **46**, 619, 623, 1941 ; **56**, 223 (1944).
A. R. Mc. INTYRE et R. E. KING. — *Science*, **97**, 69 (1943).
147. P. D. GARCIA de JALON. — *Quart. J. Pharmacol. and Pharm.*, **20**, 28 (1947).
148. S. GUARINO. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità (Roma)*, **12**, 237 (1949).
149. H. G. SKINNER et D. M. JOUNG. — *J. Pharmacol.*, **91**, 144 (1947).
150. M. G. AELMARCK et W. M. BACHINSKI. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **38**, 43 (1949).
151. H. O. J. COLLIER, R. A. HALL et E. C. FIELLER. — *Analyst.*, **74**, 592 (1949).
152. E. BULBRING. — *Brit. J. Pharmacol. Chemioth.*, **1**, 38 (1946).
153. T. C. CHOU. — *Brit. J. Pharmacol. Chemioth.*, **2**, 1 (1947).
154. R. F. VARNEY, C. R. LINEGAR et H. A. HOLADAY. — *J. Pharmacol.*, **97**, 72 (1949).
155. N. K. DUTTA et F. C. MAC INTOSH. — *Analyst.*, **74**, 588 (1949).
156. B. BRODIE. — *Phil. Tr. Roy. Soc. London*, 101, 78 (1811) 102 ; 378 (1812).
157. C. WATERTON. — *Wanderings in South America* (London, 1879).
158. V. G. LONGO. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità (Roma)*, **12**, 158 (1949).
159. M. A. PEARLSTEIN et A. WEINGLASS. — *Am. J. Dis. Child.*, **67**, 360 (1944).
160. P. HARROUN, F. E. BECKERT et C. W. FISHER. — *Surgery, Gynecology and Obst.*, **84**, 491 (1947).
161. D. BOVET. — *Rendiconti Ist. Sup. Sanità (Roma)*, **12**, 180 (1949).
-

RAPPORT SUR LA CRÉATION D'UN MOUVEMENT INTERNATIONAL D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIOLOGIE ET LA CONSTITUTION D'UNE SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'ANESTHÉSIOLOGIE

PAR

Marcel THALHEIMER

Membre Fondateur et Membre du Bureau
de la Société Française d'Anesthésie et d'Analgesie :
Co-éditeur de la revue Anesthésie et Analgesie

Le développement de l'anesthésie est une des nécessités du progrès des techniques médicales et chirurgicales. Il n'est pas exagéré de dire que c'est aux progrès de l'anesthésie que certaines opérations doivent d'avoir pu être réalisées et c'est aux anesthésistes que nous, chirurgiens, devons le succès d'audaces opératoires qui, il y a seulement 50 ans étaient limitées par la résistance du malade : « L'opération a réussi, mais le malade est mort ». C'est une réflexion que l'on n'entend plus dans les pays où anesthésie et réanimation ont pris la place qui leur revient.

Mais ces techniques modernes qui nécessitent maintenant un enseignement scientifique prolongé et un entraînement clinique et pratique amenant à créer dans chaque hôpital un service d'Anesthésie avec du matériel et surtout du personnel ne doivent pas rester l'apanage de quelques centres. Il doit y avoir une décentralisation de l'anesthésie comme il y a eu, il y a 50 ans, une décentralisation de la chirurgie.

L'étude de l'anesthésie s'est poursuivie parallèlement dans différents pays, des recherches isolées se sont faites, et au moment où se sont fondées les Sociétés Nationales d'Anesthésie, elles étaient les cadettes des Sociétés Médicales et Chirurgicales.

Un grave question a divisé d'ailleurs les anesthésistes : *Cette branche de l'art médical doit-elle être réservée aux médecins ou peut-elle être confiée à des auxiliaires ?*

Aussi certaines sociétés prenaient-elles un caractère nettement professionnel et il faut tout de suite entrer dans le vif de la question et dire que justement l'Anesthésiologie, qui est l'étude de l'anesthésie, est un vaste domaine dans lequel s'aventurent bien des chercheurs : le chimiste qui veut isoler un nouveau produit de

radical anesthésique, le biologiste qui l'essaye et le dose, l'anesthésiste qui l'emploie et le chirurgien qui va le réclamer pour son opéré.

Une autre confusion due à la guerre est celle de l'anesthésie et de la réanimation, techniques différentes mais associées car on ne concevrait pas un anesthésiste qui ne soit pas capable d'être le réanimateur de son patient.

Ces intérêts scientifiques ou matériels différents d'un pays à l'autre ont fait retarder le mouvement international d'Anesthésiologie.

Le précurseur en cette voie a été le regretté Dr Mac MECHAN qui avec le Dr Mac DONALD publiait le premier un journal d'Anesthésie sous forme d'un supplément trimestriel à l'*American Journal of Surgery*. En 1922, ce journal devenait autonome ; ce sont les *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, dont la couverture jaune tranche sur nos bureaux au milieu des autres périodiques. Le Dr Mac MECHAN créait l'International College of Anesthetists, Société à recrutement personnel qui n'a malheureusement pas empêché la création en 1935 de l'*American Society of Anesthetists* devenue en 1947 *American Society of Anesthesiology*.

La *Société Française d'Anesthésie et d'Analgesie* fondée en 1935, en même temps que l'A. S. of Anesthetists, préparait déjà en 1938 un Congrès International d'anesthésie qui se serait tenu en 1940 à Paris.

Les acceptations autographes des Drs MAGILL et BROMFIELD (de Londres); O'LEARY et MINNITT (de Liverpool); GREENE; FELDMAN et FLAGG (de New-York); LIVINGSTONE (de Chicago); GERTH (de San Diégo); BANDERA et Juan WHITE (de Mexico); ALESSANDRI (de Rome); sont conservées précieusement dans nos archives avec les lettres des animateurs américains d'alors, les Drs CLÉMENT et Mac MECHAN.

Les circonstances ne l'ont pas voulu ; aussi reprenant cette idée vieille de 13 ans la *Société Française d'Anesthésie et d'Analgesie*, soutenue par l'Organisation Mondiale de la Santé et le Conseil pour la Coordination des Congrès Internationaux des Sciences Médicales (C. C. I. C. M. S.), a voulu au cours de ce congrès qu'elle a organisé à Paris, que le problème d'une Société Internationale d'Anesthésie soit posé devant les Représentants de toutes les Nations.

Mais depuis 13 ans combien de Sociétés Internationales médicales ne se sont-elles pas fondées ? Dans de nombreux cas même il existe plusieurs sociétés internationales pour la même discipline médicale.

C'est contre cette pratique inutile que se sont élevées les autorités scientifiques internationales.

Devant vous, je ne viens donc pas apporter un projet français qui prétendrait s'opposer à d'autres projets. Nous venons vous proposer de créer une Société Internationale d'anesthésiologie réunissant en Fédération le groupe national d'Anesthésie de chaque pays.

Durant l'année qui vient de s'écouler ce projet a été discuté, remanié, soit par des discussions orales ou écrites avec des anesthésistes éminents ou avec des Sociétés Nationales d'Anesthésie, soit au cours d'une réunion que nous aurions voulu internationale mais que les difficultés de transport, ont, contre notre gré, transformée en une réunion européenne, qui a eu lieu à Paris le 5 mai 1951.

A Londres, le 6 septembre, au cours du Congrès tenu par la British Society of Anesthesists

A Londres, le 6 septembre, au cours du Congrès tenu par la « British Society of Anesthetists » et le « International College of Surgeons », une nouvelle réunion a été tenue où 15 pays étaient représentés. Ces divers représentants se considéraient comme des observateurs et demandaient à en référer à leurs sociétés.

Sans vous apporter en détail les réflexions de chacun, la situation à laquelle nous arrivons peut se résumer dans les points suivants :

— Il y a lieu de créer immédiatement une Société Internationale s'occupant de toutes les questions scientifiques d'Anesthésiologie.

Cette opinion a été unanimement soutenue dans son esprit par les pays européens tandis que les Anesthésistes des États-Unis d'Amérique ne voient pas la nécessité de modifier l'état actuel.

Mais je crois qu'il ne faut pas faire une société européenne mais une vraie Société Internationale cherchant à grouper tous les pays.

Il est préférable pour se conformer aux conseils du C.C.I.C.M.S. que cette Société Internationale soit une fédération des Sociétés Nationales. Dans chaque pays la Société Internationale doit provoquer la création d'une Société Nationale si celle-ci n'existe déjà. Nous avons pensé que cette Société devait être réservée à des médecins qualifiés, habilités à exercer dans leur pays, ou à des savants ayant des grades universitaires équivalents, et nous avons insisté sur le fait que dans une telle Société une majorité devait justement être réservée aux anesthésistes professionnels.

Mais cette Société doit accepter des membres de toutes les disciplines intéressées à l'Anesthésiologie : pharmacologues, physiologistes, biologistes, médecins, chirurgiens, dentistes, vétérinaires, etc.

On doit remarquer que cette majorité peut pendant un certain nombre d'années ne pas exister dans certaines Sociétés Nationales. En effet, dans certains pays il y a très peu d'anesthésistes et la Société d'Anesthésie dont nous voudrions favoriser la création devra comprendre des pharmacologistes, des physiologistes, des médecins et des chirurgiens. Progressivement et grâce à l'intérêt scientifique suscité par toute la Société le nombre d'anesthésistes se développera dans le pays et ceux-ci prendront alors rapidement une place prépondérante.

En résumé, nous vous proposons une Société Internationale d'Anesthésiologie

formée par la fédération des Sociétés Nationales d'Anesthésie ou d'Anesthésistes ouvertes à tous ceux qui s'intéressent à l'anesthésie et qui sont d'un grade équivalent à celui permettant dans leur pays d'exercer la médecine.

Deux autres formules pouvaient nous être offertes :

— L'une, celle d'une Société réservée aux anesthésistes. Je sais que c'est l'avis de certaines Sociétés d'anesthésistes mais je ne crois pas que ce soit l'avis de la majorité des pays que nous avons contactés, et ce n'est pas l'avis des autorités intellectuelles internationales. Ce n'est pas non plus la formule qui fera faire le plus de progrès à l'Anesthésie.

La nécessité du travail d'équipe est absolue en salle d'opérations. Les travaux les plus récents et les meilleurs sur l'anesthésie sont dus à des anesthésistes travaillant avec des chimistes ou des chirurgiens.

— Une autre formule était celle d'une Société Internationale indépendante acceptant des membres à titre individuel, mais l'expérience montre que pour que cette Société aie de la valeur il faut qu'elle aie un nombre de membres limité, et dans ces cas une Société dissidente se crée un jour ou l'autre.

C'est donc après mûres réflexions et multiples discussions en particulier avec les Sociétés d'Anesthésie que je viens vous présenter le projet de statuts suivant, au nom de la *Société Française d'Anesthésie et d'Analésie*, mais naturellement c'est un projet que vous pouvez adopter, modifier ou rejeter.

PROJET DE STATUTS

1. *Le but de la Société Internationale d'Anesthésiologie est de contribuer au progrès et à la diffusion de l'Anesthésie en organisant des Congrès Internationaux, en cherchant à perfectionner l'instruction des jeunes médecins par des voyages d'études à l'étranger et à cultiver les relations personnelles entre les médecins de toutes les Nations s'intéressant à l'Anesthésie.*

2. *La Société Internationale d'Anesthésiologie est constituée par la Fédération des Sociétés Nationales d'Anesthésiologie.*

La liste des sociétés nationales admises à adhérer à la Société Internationale est établie et tenue à jour par les soins du Bureau International de la Société Internationale d'Anesthésiologie.

3. Dans chaque pays où une seule organisation nationale dans le domaine de l'Anesthésie existe — et c'est la politique de la Société Internationale d'Anesthésiologie d'encourager la formation de telles organisations dans chaque pays — elle désignera une délégation nationale au *Conseil de la Société Internationale d'Anesthésiologie*.

Dans les pays où il y a plus d'une organisation, elles se fédéreront, ou d'une autre manière collaboreront dans le but de désigner un *Comité National*, établissant par là un lien entre les membres des associations.

Dans ce cas la délégation nationale au Conseil de la Société Internationale d'Anesthésiologie sera nommée par le Comité National.

Une délégation nationale comprendra un délégué principal et deux remplaçants.

4. Les Membres de toute Société Nationale adhérente deviendront membres de la Société Internationale s'ils sont médecins ayant le droit d'exercer, ou possédant un grade équivalent en science, pharmacie ou chirurgie vétérinaire, etc., et s'ils en font la demande au Bureau de la Société Internationale.

5. Les membres de la Société Internationale sont répartis en sections différentes, chaque section correspondant à une discipline, en principe Anesthésistes, Chirurgiens, Médecins, Chimistes, Pharmaciens, Physiologistes, Vétérinaires.

Le Bureau de la Société Internationale maintiendra le nombre des membres anesthésistes toujours supérieur à celui de tous les autres membres réunis.

6. Des personnes qui n'ont pas les diplômes requis mais qui ont rendu de précieux services à l'Anesthésiologie seront éligibles comme membres sur la présentation de leur Délégation Nationale et avec l'approbation du Bureau de la Société Internationale. Le nombre de ces membres sera limité à 1 % des membres réguliers de chaque pays.

7. Dans tous les cas les lettres de candidature à la Société Internationale seront transmises par la Société Nationale, ou le Comité National au Président du Conseil de la Société Internationale.

8. *Le Conseil de la Société Internationale d'Anesthésiologie* est constitué par la réunion de toutes les délégations nationales ; chaque délégation n'aura qu'une seule voix.

Les fonctions du Conseil de la Société Internationale seront :

- de déterminer la conduite de la Société, et en particulier de préparer les Congrès,
- d'élire un bureau,
- de nommer le Comité scientifique,
- de recevoir et d'approuver le rapport au Bureau,
- de fixer la cotisation et de contrôler les finances.

Le Conseil de la Société Internationale se réunira une fois au cours de chaque congrès.

Les décisions seront prises à la majorité simple, excepté au cas de modification des présents statuts où une majorité des $\frac{2}{3}$ sera exigée.

9. Le Conseil de la Société Internationale élira un *Bureau de onze membres* dont six membres *au moins* — un pour chaque région de l'OMS — seront des *spécialistes anesthésistes*.

Les Membres du Bureau pourront se faire représenter ou déléguer leurs votes dans les sessions du Bureau qui se tiendront en dehors du Congrès de la Société.

Ils désigneront parmi eux : un président, deux vice-présidents, un secrétaire et un trésorier, dont 3 au moins seront des anesthésistes, qui seront nommés pour la durée de trois congrès.

Le Bureau aura plein pouvoir pour agir au nom de la Société Internationale d'Anesthésiologie et engager toute action au point de vue direction, administration, ou conduite en conformité avec les objectifs de l'Association. Il pourra déléguer ses pouvoirs au Président ou à l'un de ses membres.

10. L'Assemblée Générale est constituée par la réunion des membres de la Société réunis périodiquement en Congrès.

Le Président du Congrès suivant est nommé par l'Assemblée Générale sur proposition du Conseil et du Bureau.

Le siège et la fréquence des congrès sont également fixés par l'Assemblée Générale dans les mêmes conditions.

11. Un Comité scientifique de 10 membres nommés par le Bureau et soumis à la ratification de l'A. G. est chargé de préparer la partie scientifique du Congrès, et dans l'intervalle des Congrès d'organiser la recherche, de stimuler l'enseignement, de proposer des conférences sur les sujets d'actualité, d'encourager les chercheurs, de favoriser les échanges culturels et de publier un Journal ou des Bulletins si les ressources de la Société le permettent.

Messieurs, la formule que nous vous présentons peut n'être pas parfaite. Elle ne l'est certainement pas. Elle n'a qu'un mérite : *celui d'exister et par conséquent de pouvoir être un instrument de travail.*

Ce qui importe c'est de réaliser un développement meilleur de l'Anesthésiologie. Le moyen est d'importance secondaire ; il vous appartient, il appartiendra à nos successeurs de l'améliorer ou même de le changer.

Ces statuts peuvent permettre à la Société Internationale de vivre et de prospérer. Nous vous demandons de les discuter et de les approuver.

Le Gérant : R. BUSSIÈRE.

Imprimerie BUSSIÈRE, Saint-Amand (Cher), France. — 17-9-1951.
Librairie Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris. N° d'ordre : 1325. Dépôt légal : 3^e trimestre 1951.

